N°19 - SEPTEMBRE 2010

Mensuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens

Semper Luxembourg

DOSSIER
Cardio

PEOPLE
Dr Schmit

ACTU
Centre Luxembourgeois de Protéomique Clinique

HISTOIRE
Moyen Age: la lancette et le goupillon

RECHERCHE
Visite guidée de la recherche clinique

ÉVASION
Cuba: l'art de cultiver ses mythes

COVERAM
5 5 10 10
SERVIER

ONBREZ®

Staark. Schnell. 24 Stonnen Bronchodilatatioun.

NEI BEI COPD*

*COPD : chronesch obstruktiv Longenerkrankung
*BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

**Dréchenpolver-Inhalator, deen eng aktiv Inhalatioun vum Patient erfuerdert.
**Inhalateur à poudre sèche nécessitant une inhalation active du patient.

DENOMINATION : Onbrez Breezhaler 150 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules - Onbrez Breezhaler 300 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules. **COMPOSITION :** Chaque gélule contient 150 microgrammes d'indacatérol sous forme de maléate d'indacatérol. La dose délivrée par l'embout buccal de l'inhalateur Onbrez Breezhaler est de 120 microgrammes d'indacatérol sous forme de maléate d'indacatérol - Chaque gélule contient 300 microgrammes d'indacatérol sous forme de maléate d'indacatérol. La dose délivrée par l'embout buccal de l'inhalateur Onbrez Breezhaler est de 240 microgrammes d'indacatérol sous forme de maléate d'indacatérol. **INDICATIONS :** Onbrez Breezhaler est indiqué en traitement bronchodilatateur continu de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients adultes atteints de broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO). **POSOLOGIE : Posologie :** La dose recommandée est l'inhalation du contenu d'une gélule de 150 microgrammes une fois par jour à l'aide de l'inhalateur Onbrez Breezhaler. La posologie ne doit être augmentée que sur avis médical. L'inhalation du contenu d'une gélule de 300 microgrammes une fois par jour à l'aide de l'inhalateur Onbrez Breezhaler peut apporter un bénéfice clinique supplémentaire pour diminuer l'essoufflement, en particulier chez les patients atteints de BPCO sévère. La dose maximale préconisée est de 300 microgrammes une fois par jour. Onbrez Breezhaler doit être administré quotidiennement à heure fixe dans la journée. En cas d'omission d'une dose, la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle le lendemain. ***Patients âgés :*** La concentration plasmatique maximale et l'exposition systémique totale augmentent avec l'âge mais il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients âgés. ***Enfants et adolescents :*** Il n'y a pas d'indication spécifique pour l'utilisation d'Onbrez Breezhaler chez les enfants et adolescents (en dessous de 18 ans). ***Insuffisance hépatique :*** Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'existe pas de données concernant l'administration d'Onbrez Breezhaler chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. ***Insuffisance rénale :*** Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale. **Mode d'administration :** Pour inhalation seulement. Les gélules Onbrez Breezhaler doivent être administrées en utilisant uniquement l'inhalateur Onbrez Breezhaler. Les gélules Onbrez Breezhaler ne doivent pas être avalées. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité à la substance active, au lactose ou à l'un des autres excipients. **EFFETS INDESIRABLES : Synthèse du profil de sécurité d'emploi :** Les effets indésirables les plus fréquents aux doses recommandées ont été : rhinopharyngite (9,1 %), toux (6,8 %), infections respiratoires hautes (6,2 %) et céphalées (4,8 %). Dans la plupart des cas, ils ont été d'intensité légère ou modérée et leur fréquence diminuait avec la poursuite du traitement. Aux doses recommandées, le profil d'effets indésirables d'Onbrez Breezhaler chez les patients atteints de BPCO montre des effets systémiques sans répercussions cliniques significatives de la stimulation des récepteurs bêta 2 adrénergiques. Les modifications de la fréquence cardiaque ont été en moyenne inférieures à une pulsation par minute et les cas de tachycardie ont été peu fréquents et rapportés à une incidence comparable à celle observée avec le placebo. Il n'a pas été détecté d'allongements significatifs de l'intervalle QT_cF par rapport au placebo. La fréquence d'intervalle QT_cF notable [soit > 450 ms chez les hommes et > 470 ms chez les femmes] et les cas d'hypokaliémie ont été comparables à ceux observés sous placebo. Les variations maximales de la glycémie ont été en moyenne comparables avec Onbrez Breezhaler par rapport au placebo. **Tableau de synthèse des effets indésirables :** Le programme de développement clinique de phase III d'Onbrez Breezhaler a été mené chez des patients ayant un diagnostic clinique de BPCO modérée à sévère. Au total, 2 154 patients ont été exposés à l'indacatérol pendant des durées allant jusqu'à un an à des doses représentant jusqu'à deux fois la dose maximale recommandée. Chez ces patients, 627 ont été traités avec 150 microgrammes une fois par jour et 853 avec 300 microgrammes une fois par jour. Environ 40 % des patients présentaient une BPCO sévère. L'âge moyen des patients était de 63 ans, 47 % d'entre eux étant âgés de 65 ans ou plus, et les patients étaient majoritairement caucasiens (89 %). Les effets indésirables sont présentés dans le tableau 1 selon la classification par classes d'organes MedDRA dans la base de données de sécurité d'emploi dans la BPCO. Au sein de chaque classe d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence en ordre décroissant selon la convention suivante (CIOMS III) : Très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1. Effets indésirables (Catégorie de fréquence) : Infections et infestations :** Rhinopharyngite (Fréquent) ; Infection respiratoire haute (Fréquent) ; Sinusite (Fréquent). **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Diabète et hyperglycémie (Fréquent). **Affections du système nerveux :** Céphalées (Fréquent) ; Paresthésies (Peu fréquent). **Affections cardiaques :** Cardiopathie ischémique (Fréquent) ; Fibrillation auriculaire (Peu fréquent). **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Toux (Fréquent) ; Douleur laryngopharyngée (Fréquent) ; Rhinorrhée (Fréquent) ; Congestion des voies respiratoires (Fréquent). **Affections musculo squelettiques et systémiques :** Spasmes musculaires (Fréquent). **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Œdème périphérique (Fréquent) ; Douleur thoracique non cardiaque (Peu fréquent). Globalement, le profil de sécurité d'emploi d'Onbrez Breezhaler administré à raison de deux fois la dose maximale recommandée a été comparable à celui rapporté lors de l'administration des doses recommandées. Les effets indésirables supplémentaires ont été des tremblements (fréquents) et une anémie (peu fréquente). **Description des effets indésirables sélectionnés :** Dans les études cliniques de phase III, les professionnels de santé ont observé lors des visites cliniques que 17 à 20 % des patients en moyenne présentaient une toux sporadique qui survenait habituellement dans les 15 secondes suivant l'inhalation et qui durait généralement 5 secondes (environ 10 secondes chez les fumeurs). Sa fréquence était plus élevée chez les femmes que chez les hommes et chez les fumeurs que chez les anciens fumeurs. En général, cette toux suivant l'inhalation a été bien tolérée et n'a entraîné la sortie prématurée d'aucun patient des études menées aux doses recommandées (la toux est un symptôme de la BPCO et 6,8 % seulement des patients au total ont rapporté une toux en tant qu'événement indésirable). Il n'existe pas de données indiquant que la toux survenant après l'inhalation soit associée à un bronchospasme, à des exacerbations, à une aggravation de la maladie ou à un manque d'efficacité. **TITULAIRE ET NUMERO D'ENREGISTREMENT :** Novartis Europharm Limited - Wimblehurst Road - Horsham - West Sussex, RH12 5AB - Royaume Uni - EU/1/09/593/001-005 - EU/1/09/593/006-010. **DELIVRANCE :** Prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 26/03/2010.

RMP : Onbrez® Breezhaler® est indiqué en tant que bronchodilatateur pour le traitement d'entretien de l'obstruction bronchique chez les patients adultes souffrant de BPCO. La dose recommandée est l'inhalation du contenu d'une gélule à 150 microgrammes une fois par jour à l'aide de l'inhalateur Onbrez® Breezhaler®. N'augmenter la dose que sur avis médical. La dose maximale est de 300 microgrammes, une fois par jour. Onbrez® Breezhaler® ne doit pas être utilisé lors d'asthme en raison de l'absence de données concernant les résultats à long terme avec Onbrez® Breezhaler® dans l'asthme. Veuillez-vous référer à la RCP pour avoir des informations complémentaires.

ONB-02-08/10-6528

NOVARTIS

Un an déjà…

Ce premier numéro de la rentrée académique signe également, pour Semper Luxembourg, une année d'édition – déjà – depuis qu'en octobre 2009, nous partagions avec vous notre leitmotiv: créer des synergies avec les acteurs de la santé au Grand-Duché de Luxembourg.

Cette mission que nous nous étions fixée, nous espérons l'avoir accomplie. Au cours de cette année, dans chaque numéro, nous avons en tout cas eu le plaisir de partager vos passions, vos projets, vos travaux, vos coups de gueule parfois.

Aujourd'hui, ainsi que nous l'annoncions avant la pause estivale, Semper Luxembourg effectue avec vous sa rentrée sous le signe de la recherche. Car comme le souligne dans ce numéro le Ministre Krecké, nous pensons que l'innovation dans les sciences de la vie est un enjeu majeur pour le pays. Un enjeu où les praticiens de terrain, tout comme l'industrie et les institutions académiques, peuvent jouer un rôle.

Afin d'apporter une modeste contribution à cet édifice en construction, Semper Luxembourg inaugure dès lors dans ce numéro une rubrique recherche. De mois en mois, sous la direction du Docteur Anna Chioti, responsable du CIEC au CRP-Santé, cette rubrique abordera différentes facettes de la recherche, et présentera plusieurs acteurs impliqués à Luxembourg.

Nous assurerons également une vaste couverture de la 2e journée de la recherche clinique, le 27 octobre prochain, à laquelle nous avons le plaisir et l'honneur d'être associés, et où nous espérons vous rencontrer nombreux.

Mais cela, c'est pour un prochain numéro…

Dr Eric Mertens

Rédacteur en chef
Dr Eric Mertens
drmertens@dsb.lu

Secrétaire de rédaction
Françoise Moitroux
fmoitroux@dsb.lu

Directrice artistique
Nathalie Ruykens
nruykens@dsb.lu

Ont collaboré à ce numéro
Dr J. Andris, F. Anselme, S. Calmant
Dr A. Chioti, Dr R. Dehesbaye,
O. Frochisse, P. Kroll, Dr C. Maton,
Dr J-L. Schouveller, M. Vandermeir

Photographe Semper
Luc Deflorenne
www.lucphoto.lu

Production
Sacha Design s.à.r.l.
contact@sacha.lu

Semper Luxembourg est imprimé sur du papier certifié issu de la gestion responsable des forêts.

FSC www.fsc.org MIXTE Issu de sources responsables FSC® C017655

Editeur
Semper Luxembourg est une publication de DSB Communication sous licence Roularta Media Group

dsb communication

DSB Communication s.a.
Société anonyme au capital de 31.000 €
Adm. responsable: Dr Corinne Rosman
31 Val Sainte Croix - L-1371 Luxembourg
Tél. +352 26 25 61 41 - Fax +352 26 25 82 01
R.C.S. Luxembourg B 110.223
Autorisation d'établissement N°123743

Directeur général
Dr Eric Mertens
drmertens@dsb.lu

Les articles, photos, dessins et autres illustrations de la partie rédactionnelle de Semper ne comportent pas de publicité. Les mentions d'entreprises ou de produits figurent à titre documentaire. Les articles, photos et dessins ainsi que les opinions et les publicités sont publiés sous la seule responsabilité des auteurs ou annonceurs. Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction, par quelque procédé que ce soit, sont réservés pour tous pays.

PP = 1165,65€
1 stylo prérempli 50 mg

Voici Simponi®, le premier anti-TNF sous-cutané efficace*

en une seule injection par mois, simple d'utilisation pour le patient.**

Polyarthrite rhumatoïde
Spondylarthrite ankylosante
Rhumatisme psoriasique***

Une fois par mois
Simponi®
golimumab

Un anti-TNF simple d'utilisation pour les patients

* Keystone EC et al., Ann Rheum Dis 2009, 68: 789-796. Inman RD et al., Arthritis and Rheumatism 2008, 58: N° 11, 3402-3412. Kavanaugh A et al., Arthritis and Rheumatism 2009, 60: N° 4, 976-986.
** Simponi®, notice scientifique 2010.
*** Pour de plus amples informations sur les différentes indications, veuillez consulter la notice scientifique.

2010-BE-325

MSD
Schering-Plough NV/SA, an MSD Company
Clos du Lynx 5 Lynx Binnenhof • 1200 Bruxelles/Brussel
Tel.: +32(0)2 776 62 11 • Fax: +32(0)2 776 63 67

N°18 - SEPTEMBRE 2010
Semper
Luxembourg

People

Se détacher des choses habituelles

Le Dr Jean-Claude Schmit est directeur général du CRP Santé depuis 2007. Il trouve son plaisir lorsqu'il est aux commandes d'un petit avion de tourisme et nous fait découvrir sa passion et ses rêves, comme de pouvoir aller voler en Australie.

Histoire de la Médecine

La lancette et le goupillon

Parallèlement à la médecine «laïque», le Moyen Age voit se développer nombre d'institutions hospitalières, tenues par des ecclésiastiques. La première mention d'un établissement hospitalier, dans l'histoire luxembourgeoise, remonte à 697 ou 698.

Recherche

En partenariat avec le CRP-Santé

Une nouvelle rubrique voit le jour dans ce numéro, sous la direction du Dr Anna Chioti (CIEC - CRP Santé). Ce mois-ci: tout ce qu'il faut savoir sur la recherche clinique. Enjeux, principes, phases, et l'indispensable glossaire.

Évasion

La résistance des mythes

Cuba a l'art de cultiver ses mythes. Le Che continue bien, malgré lui, à vendre son sex-appeal sur des t-shirts et Hemingway se consomme au bar du coin, l'image de l'écrivain noyée dans une bonne rasade de rhum agricole…

Dans ce numéro

Actu
Le Luxembourg mise sur la médecine du futur 06

Meeting
Evénement Novartis à Luxembourg 08

Flash infos
News du médicament 12

People
Dr Jean-Claude Schmit 14

Histoire de la médecine
La lancette et le goupillon 18

Recherche
Une visite guidée de la recherche clinique 22

Dossier médical
- Hypertension: la femme est presque l'égale de l'homme 26
- Le syndrome de Kawasaki, quarante ans plus tard 31
- Régénérer plus efficacement le myocarde 34
- L'expert du mois: Dr Louis Boisanté 38

Finance
Faut-il garder l'index ? 42

Evasion
La résistance des mythes 44
Auberge gourmande 47

On en parle
L'aventure continue…
Interroger la psychiatrie 48

Agenda 49

Le meilleur de Kroll
Responsabilisation des patients: débat au Québec 50

Le Luxembourg mise sur la médecine du futur

En inaugurant, le 9 septembre dernier, le nouveau Centre Luxembourgeois de Protéomique Clinique, implanté au cœur du CRP santé (Centre de Recherche Public), le Luxembourg se dote d'un outil de pointe, unique en Europe, confirmant ainsi son engagement dans la voie de la recherche et de l'innovation scientifique à visée clinique, nouveau fer de lance du développement du tissu social et économique du pays.

Dr Jean-Luc Schouveller

Jeannot Krecké: nous espérons développer de nombreux partenariats avec les industries du secteur de la santé, afin de mettre au jour des molécules innovantes, ce qui laisse présager d'importantes retombées économiques en cas de succès.»

Chaque cellule, tissu ou organe de notre corps exerce l'action pour laquelle il a été créé via la production d'un certain nombre de protéines. L'ensemble de ces protéines porte le nom de protéome. La protéomique, au centre du nouveau processus thérapeutique et diagnostique qu'est la médecine personnalisée, est la science qui permet l'analyse détaillée des protéines de ce protéome via de multiples techniques dont la plus récente est la spectrométrie de masse.

Médecine personnalisée

C'est de l'évolution fulgurante de cette technique, au cours de la dernière décennie, qu'est née la notion de médecine personnalisée déjà bien implantée dans le traitement de certains cancers (sein, côlon, etc.). La recherche de certains de ces marqueurs spécifiques au sein de la tumeur du patient permet d'appliquer, non un traitement standard, mais bien un traitement ciblé, augmentant les chances de rémission ou de guérison, diminuant le risque d'atteinte des cellules saines – et donc des effets secondaires, et réduisant ainsi les coûts sociétaux.

Attirer l'élite scientifique au Luxembourg

Pour mener à bien ce vaste projet, le Luxembourg peut certes compter sur un certain nombre de têtes nationales. Cependant, pour étoffer leur équipe, multiplier plus encore la richesse du programme de recherche et acquérir une visibilité internationale indispensable, le Front National pour la Recherche (FNR), par l'entremise du président de son conseil scientifique, François Meyer, et le CRP santé, par celui de son directeur général, le Dr Jean-Claude Schmit, ont lancé un vaste programme destiné à attirer au Grand-Duché de jeunes élites scientifiques porteurs de projets intéressants.
Exemple de cette chasse aux cerveaux, le directeur du Centre de Protéomique Clinique de Luxembourg n'est autre que le Pr Bruno Domon, suisse d'origine et l'un des rares spécialistes mondiaux de la protéomique que laboratoires privés et instituts prestigieux tentaient depuis longtemps de s'arracher. Cette fourmilière de jeunes espoirs et de talents reconnus ne peut qu'attirer l'attention du monde scientifique international et de l'industrie de la santé sur les possibilités offertes, par le Luxembourg, pour mener à bien et faire évoluer les recherches dans les domaines cliniques et pharmacologiques du futur.

MODE D'EMPLOI

Après digestion par la trypsine, qui permet leur fragmentation, chaque fragment est analysé et une carte établie. En comparant les caractéristiques de protéines issues, par exemple, d'une tumeur bronchique avec celles des protéines issues du même tissu, mais sain, il est possible de mettre en évidence un certains nombre d'anomalies caractéristiques du dysfonctionnement cellulaire responsable, en partie ou dans son intégralité, de la maladie. Ces différences serviront ensuite, en fonction de leur pertinence, non seulement comme marqueurs très spécifiques de la maladie (les fameux biomarqueurs), mais aussi, et surtout, comme base pour le développement pharmacologique de nouveaux traitements ciblés.

Un enjeu capital pour l'économie de la santé

Prenant la parole, le Ministre de la Santé, Mars Di Bartolomeo, a rappelé que «Comme tous les pays développés, le Luxembourg fait face à une augmentation spectaculaire des coûts de santé. Et ceci n'est qu'un début. Ce fait est lié tant à l'allongement de la durée de vie qu'à l'augmentation du nombre de pathologies lourdes pour le traitement desquelles des traitements efficaces existent mais à un coût de plus en plus élevé. Changer notre vision des traitements et la faire évoluer vers des protocoles spécifiquement adaptés à la pathologie et au profil du patient à soigner constitue une solution intéressante et attendue pour tenter de diminuer les coûts et éviter au patient des traitement peu ou pas efficaces. Le

Centre de Protéomique clinique, par sa mission de développer des solutions globales pour une personnalisation croissante des traitements, représente, je n'en doute pas, le futur de notre économie en matière de soins de santé».

Retombées économiques

Comme la plupart des chefs de grandes entreprise, les responsables de l'économie nationale sont, en ces périodes troublées, face à un dilemme qu'a très bien résumé le Ministre de l'Economie et du Commerce Extérieur, Jeannot Krecké: «Pour assurer la pérennité de notre développement social et économique, le choix est simple, c'est innover ou mourir. Rassurez-vous, pour le Luxembourg, nous avons opté pour la survie et ce centre de pointe que nous inaugurons aujourd'hui fait partie intégrante de notre plan d'innovation, visant à faire du Luxembourg une référence en matière d'innovation et de recherche scientifique clinique. Ce programme aura, entre autres, un impact certain dans un domaine hautement sensible, celui des soins de santé. Là aussi, il y avait une décision à prendre impliquant l'avenir: rester un simple consommateur ou se muer en acteur à part entière dans le domaine de la santé. C'est cette voie que, en accord avec mon confrère Mars Di Bartolomeo, nous avons choisie. En propulsant le Luxembourg sur la grande scène de la recherche de pointe, nous espérons développer de nombreux partenariats avec les industries du secteur de la santé, afin de mettre au jour des molécules innovantes, ce qui laisse présager d'importantes retombées économiques en cas de succès. En voyant la qualité et l'enthousiasme de l'équipe réunie ici, je suis tranquille. Nous sommes sur une bonne voie.»

Espoir

A la question de savoir si ce projet destinait le Luxembourg à devenir la prochaine Silicon Valley de l'Europe, le Ministre J. Krecké, prudent, a préféré nous répondre qu'il était encore un peu tôt pour de pareilles affirmations «car nous ne sommes qu'au tout début d'une grande aventure». N'oubliez pas, Monsieur le Ministre, que ce sont les petites rivières qui font les grands fleuves, surtout quand elles portent en elles autant d'expertise et d'enthousiasme. ■

Evénement **Novartis** à Luxembourg

Le 17 juin, Novartis organisait à l'hôtel Melia une soirée scientifique spécialement destinée aux pneumologues luxembourgeois. L'occasion de souligner la place du laboratoire dans le domaine respiratoire avec des traitements tels que Xolair®, Tobi® et Onbrez®.

Deux orateurs de premier plan étaient présents pour l'occasion: le Professeur V. Ninane (CHU Saint-Pierre, Bruxelles) et le Professeur Ch. Pilette (UCL Saint-Luc, Woluwé).
Au programme: d'une part les nouvelles approches dans l'asthme sévère, et spécialement la place des anti-IgE (Xolair®), et d'autre part la présentation de l'indacatérol (Onbrez®), molécule de nouvelle génération dans la BPCO, disponible maintenant au Grand-Duché. ■

Le Dr Schlesser – ici en entretien avec le Pr Ninane - faisait partie des pneumologues présents.

NOVARTIS RESPIRATORY: UNE APPROCHE DÉDIÉE POUR LE GRAND-DUCHÉ

Depuis l'année passée, le Luxembourg n'est plus du ressort de Novartis Germany, et comme l'a souligné Tony Neimry, Product Manager Respiratory Be-Lux, Le Grand-Duché de Luxembourg bénéficie aujourd'hui d'une approche spécifique, s'inscrivant dans une relation de confiance et de partenariat à long terme avec les médecins – spécialistes et généralistes – et les acteurs de la santé au Grand-Duché.

TOBI®: ANTIBIOTIQUE ANTI-PSEUDOMONAS AERIGUNOSA

Novartis en pathologie respiratoire, c'est également Tobi, antibiotique anti-Pseudomonas aerigunosa, inscrit sur la liste positive au taux préférentiel de 80%, taux pouvant être porté à 100% pour le traitement de la mucoviscidose, avec l'accord préalable du Contrôle médical de sécurité sociale sur base d'une ordonnance médicale individuelle motivée.

L'omalizumab: l'innovation dans l'asthme allergique sévère non contrôlé[(1)]

Le principal défi, dans l'asthme, est l'asthme allergique sévère non contrôlé. C'est dans ce cadre que, après un point sur cette difficile problématique résiduelle, le Pr Pilette a résumé les études cliniques menées avec l'omalizumab (Xolair®) ainsi que sur les données observationnelles avec ce traitement, à la lueur de travaux plus récents auxquels il a pu participer personnellement.

On sait que, malgré l'efficacité des traitements par corticoïdes inhalés, avec ou sans LABA, de nombreux patients asthmatiques restent symptomatiques, a d'emblée souligné le Pr Pilette[(1)]. Ceci montre d'une part l'importance de l'éducation du patient, et d'autre part la difficulté que posent les 5 à 10% de patients souffrant d'asthme allergique sévère, où les nouveaux traitements ont leur place, et spécialement les traitements ciblant les IgE.

Sur la phase initiale et sur la phase tardive

En liant aux IgE libres libérés par le plasmocyte et diminuant l'expression du récepteur aux IgE, l'omalizumab exerce un effet de «désensibilisation mastocytaire», ce qui se traduit par la diminution de la réponse inflammatoire et par une réduction de la libération de médiateurs allergiques.
Pour le patient asthmatique, cette action aboutit à une diminution à la fois de la phase initiale et de la phase tardive de la réponse allergique, et ce contrairement aux corticoïdes inhalés qui n'ont qu'un effet modeste sur la phase aiguë, et aux stabilisateurs des mastocytes qui agissent peu sur la phase tardive.

La référence INNOVATE

L'étude INNOVATE [INvestigatioN of Omalizumab in seVere Asthma TrEatment][(2)] est une étude randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo, qui a évalué pendant 28 semaines

Pr Ch. Pilette (UCL Saint-Luc Woluwé).

l'efficacité et la sécurité d'un traitement add-on par omalizumab chez des patients atteints d'asthme sévère persistant, selon les critères GINA. Il s'agissait donc essentiellement de patients qui conservaient une symptomatologie asthmatique, malgré un traitement par hautes doses de corticoïdes inhalés et par LABA, et avaient présenté au cours de l'année écoulée au moins deux exacerbations ou une exacerbation sévère.

Exacerbations et visites aux urgences

Les résultats ont montré chez les patients traités par omalizumab une réduction de 26,2% du nombre d'exacerbations, mais surtout une diminution de 50% du nombre d'exacerbations sévères et une diminution de 43,9% du nombre de visites aux urgences. En outre, cette réduction des exacerbations asthmatiques s'observe indépendamment de la fonction pulmonaire du patient ou du traitement par corticoïdes oraux. Enfin, le traitement add-on par omalizumab était également bien toléré, avec un profil de sécurité et de tolérance similaire à celui du placebo, et se traduisait par une amélioration significative de la qualité de vie évaluée par le score AQLQ.

Résultats de PERSIST(3)

En Belgique, les autorités de remboursement ont imposé la réalisation d'une étude observationnelle prospective, multicentrique, afin d'évaluer, du point de vue pharmaco-épidémiologique et pharmaco-économique, l'efficacité et la sécurité du traitement add-on par omalizumab chez les patients souffrant d'asthme allergique persistant sévère.

Le but de cette étude était également d'évaluer si les résultats du traitement persistaient à long terme (52 semaines). Chez ces patients, dont l'asthme était encore plus sévère que dans l'étude INNOVATE, ont été évalués le critère GETE (Global Evalution of Treatement Effectiveness), le score de qualité de vie AQLQ et le nombre d'exacerbations sévères. Les résultats à 16 semaines et à 52 semaines sont repris dans le tableau ci-dessous.

Comme le montrent ces données, chez des patients atteints d'asthme sévère les résultats du traitement par omalizumab sont excellents, avec une remarquable persistance à long terme de l'efficacité obtenue. En effet, 66% des patients sont toujours indemnes de toute exacerbation après un an de traitement, avec une réduction globale de 65,0% de la fréquence annuelle des exacerbations sévères par rapport à la période précédant l'inclusion dans l'étude (P<0,01). ■

Dr R.D.

d'après un exposé du Pr Ch. Pilette

(1) Bateman E et al, AJRCCM(2004)170(8), 836-844
(2) Humbert M et al, Allergy (2005), 60 (3), 309-316
(3) Brusselle G et al, Respiratory Medicine (2009) 103, 1633-1642

PERSIST Résultats à 16 et 52 semaines.	16 semaines n=146	52 semaines n=105
GETE: résultat bon à excellent	83,6%	80,9%
AQLQ totale: amélioration	83,8%	89,0%
Patients «exacerbation-free»	91,2%	66,0%

Analyse selon protocole. P<0,01 pour toutes les comparaisons.

XOLAIR: LE PATIENT-TYPE

- Patient souffrant d'asthme allergique persistant sévère non contrôlé par des doses maximales:
  - de corticostéroïdes inhalés (> 1000 mcg/jour béclomethasone ou 800 mcg budésonide ou > 500 mcg/jour Fluticasone)
  - de ß2 mimétiques à longue durée d'action (2x50-100 mcg/jour salmétérol ou 2x12-24 mcg/jour formotérol)
- Patient > 6 ans, souffrant d'asthme sévère persistant.
- Constitution allergique confirmée par test cutané (Prick) ou RAST.
- Taux sérique IgE entre 30 et 1500 UI/ml
- Fonction pulmonaire réduite* (VEMS <80%) ** Excepté entre 6 et 12 ans*
- Symptômes diurnes ou réveils nocturnes fréquents.
- 2 exacerbations sévères fréquentes documentées
  Nécessité de corticoïdes systémiques (Medrol ou équivalent).
  Traitement aux urgences ou Hospitalisation.

Conditions de prescription au Luxembourg: médicament en code DC
D: Médicament à prescription et délivrance exclusivement hospitalières vers le secteur ambulatoire. C: Médicament dont la prescription est réservée aux médecins spécialisés dans le domaine requis

(1) Notices scientifiques: Xolair® page 11 - Tobi® page 12 - Onbrez® page 2.

L'indacatérol: l'innovation dans la BPCO

Pour présenter l'indacatérol, le Pr Ninane est clairement un expert de choix. Son service a en effet participé à plusieurs études sur ce nouveau traitement de la BPCO, qui est désormais à la disposition du corps médical. Et comme on peut le voir, l'indacatérol (Onbrez®) ouvre une nouvelle ère, en combinant les attentes principales du clinicien: un effet bronchodilatateur maximal, une action immédiate et une efficacité pendant 24 heures.

On le sait: la pierre angulaire du traitement de la BPCO est la bronchodilatation, que ce soit par les bêta-2-agonistes à longue durée d'action (LABA) ou par les antagonistes muscariniques à longue durée d'action (LAMA). Les buts de ce traitement sont définis dans les recommandations GOLD[(1)]: soulager les symptômes, prévenir la progression de la maladie, améliorer la tolérance à l'effort, améliorer l'état de santé, prévenir et traiter les complications, prévenir et traiter les exacerbations et réduire la mortalité. On pourrait aussi y ajouter l'amélioration de la fonction pulmonaire et la diminution de besoin en traitements de secours.

Attentes cliniques

Ces différents objectifs ne sont toutefois pas tous atteints avec les traitements actuellement disponibles. Il existe donc clairement un besoin en innovation, notamment par une durée d'action plus importante, offrant une véritable efficacité bronchodilatatrice pendant 24 heures, permettant une seule administration par jour. Le clinicien attend aussi une entrée en action plus rapide, une efficacité supérieure à celle des LABA existants, et évidemment un profil de sécurité et de tolérance favorable, ainsi qu'une utilisation aisée pour le patient, garante d'une meilleure adhésion au traitement.

Une structure chimique innovante

Ainsi que l'a montré le Pr Ninane, l'indacatérol est structurellement distinct à la fois du formotérol et du salmetérol, et combine le groupe de tête d'un formotérol légèrement modifié avec une queue plus rigide, plus compact et plus courte que celle du salmetérol. C'est cette structure qui permet à l'indacatérol d'avoir une affinité élevée pour les lipid rafts, des régions de la membrane cellulaire où les bétarécepteurs sont en contact étroit avec les molécules de signal et les effecteurs, et ainsi une efficacité élevée pendant 24 heures, permettant une administration en une prise par jour.

Effet de 24h sur le VEMS

On dispose aujourd'hui de plusieurs études évaluant les données de VEMS avec l'indacatérol, en comparaison avec un placebo ainsi qu'avec les autres LABA et LAMA. Ainsi, l'étude INHANCE[(2)], a permis à la fois de déterminer les doses optimales de l'indacatérol (150 et 300 µg une fois par jour), et d'évaluer l'efficacité ainsi que la sécurité du traitement. Cette étude a montré que l'indacatérol permet d'obtenir une amélioration significative du VEMS de fin d'intervalle posologique - c'est à dire le matin avant la prise suivante du médicament - par rapport au tiotropium, et ce sur 26 semaines. L'étude INVOLVE[(3)], d'autre part, a montré que l'indacatérol offre une amélioration significative du VEMS de fin d'intervalle posologique sur 52 semaines, supérieure à celle obtenue avec le formotérol. De plus, cette différence significative est présente dès le 2e jour, et atteint 100 ml après 12 semaines de traitement.

Bénéfices cliniques

Mais au-delà du VEMS, l'important pour le patient est l'impact sur la maladie au quotidien. Et en la matière, les études montrent également que l'indacatérol améliore la dyspnée du patient (score focal TDI), le score de qualité de vie (score total SGRQ), mais aussi le délai avant la première exacerbation, la capacité inspiratoire et encore la tolérance à l'effort. Et ce avec un profil de sécurité et de tolérance optimal, notamment sur le plan cardiovasculaire. [(4)]Enfin, le device *Breezhaler®* mis au point pour Onbrez® permet de contrôler aisément la bonne prise du médicament, ce qui constitue un atout supplémentaire pour le suivi clinique. ■

Pr V. Ninane (CHU Saint-Pierre, Bruxelles).

Dr R. Dehesbaye
d'après un exposé du Pr V. Ninane

(1) Gold guidelines, updated 2009
(2) Donohue J et al AJRCCM (2010) 182, 155-162
(3) Dalh R et al , Thorax (2010), 65, 473-479
(4) RCP ONBREZ.

Pour les patients asthmatiques allergiques sévères qui restent symptomatiques malgré un traitement standard optimal*

et changez la manière dont vos patients vivent avec l'asthme allergique sévère

Xolair® omalizumab

Anti-IgE injection for added protection

*ICS (corticostéroïdes inhalés) et LABA (bêta$_2$ agonistes à longue durée d'action).

Dénomation : Xolair 150 mg poudre et solvant pour solution injectable. **Composition :** Un flacon contient 150 mg d'omalizumab. L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit par la technique dite de l'ADN recombinant sur une lignée cellulaire de mammifère, la lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois (CHO). Après reconstitution, le flacon contient 125 mg/ml d'omalizumab (150 mg dans 1,2 ml). **Forme pharmaceutique :** Poudre et solvant pour solution injectable. Xolair est une poudre lyophilisée de couleur blanc cassé. **Indications thérapeutiques :** ***Adultes et adolescents (à partir de 12 ans) :*** Xolair est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent une réduction de la fonction pulmonaire (VEMS<80% de la valeur théorique), des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme. ***Enfants (de 6 ans à moins de 12 ans) :*** Xolair est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme. Le traitement par Xolair ne doit être envisagé que chez les patients présentant un asthme dont la dépendance aux IgE (immunoglobulines E) a été établie sur des critères probants. **Posologie et mode d'administration :** Le traitement par Xolair doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'asthme persistant sévère. La dose et la fréquence d'administration adaptées de Xolair sont déterminées en fonction du taux initial d'IgE (UI/ml), mesuré avant le début du traitement, et du poids corporel (kg). Le taux d'IgE du patient devra être déterminé avant la mise en route du traitement par l'une des méthodes disponibles de dosage des IgE sériques totales afin de définir la dose à administrer. En fonction de ces mesures, une dose de 75-600 mg de Xolair en 1 à 4 injections pourra être nécessaire lors de chaque administration. Les patients qui présentent un taux d'IgE inférieur à 76 UI/ml sont moins susceptibles de tirer bénéfice du traitement. Les médecins prescripteurs devront s'assurer que les patients adultes et adolescents chez qui le taux d'IgE est inférieur à 76 UI/ml ainsi que les enfants (de 6 ans à moins de 12 ans) chez qui le taux d'IgE est inférieur à 200 UI/ml ont une réactivité significative in vitro (RAST) à un allergène perannuel avant de débuter le traitement. Voir le tableau (dans la notice complète) pour la table de conversion et les tableaux 2 et 3 pour les tables de détermination de la dose chez les adultes, les adolescents et les enfants (à partir de 6 ans). Les patients dont le taux initial d'IgE ou le poids corporel (kg) sont en dehors des valeurs limites figurant dans la table de détermination de la dose ne doivent pas être traités par Xolair. La dose maximale recommandée est de 600 mg d'omalizumab toutes les deux semaines.

Tableau 2 : ADMINISTRATION TOUTES LES 4 SEMAINES. Dose de Xolair (milligrammes par dose) administrées par injection sous-cutanée toutes les 4 semaines

Taux initial d'IgE (UI/ml)	Poids corporel (kg)									
	>20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300		
>200-300	150	150	225	300	300					
>300-400	225	225	300							
>400-500	225	300	ADMINISTRATION TOUTES LES 2 SEMAINES : VOIR TABLEAU 3							
>500-600	300	300								
>600-700	300									

Tableau 3 : ADMINISTRATION TOUTES LES 2 SEMAINES. Dose de Xolair (milligrammes par dose) administrées par injection sous-cutanée toutes les 2 semaines

Taux initial d'IgE (UI/ml)	Poids corporel (kg)									
	>20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100										
>100-200	ADMINISTRATION TOUTES LES 4 SEMAINES :								225	300
>200-300	VOIR TABLEAU 2					225	225	225	300	375
>300-400				225	225	225	300	300	450	525
>400-500			225	225	300	300	375	375	525	600
>500-600			225	300	300	375	450	450	600	
>600-700		225	225	300	375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600	NE PAS ADMINISTRER – données non disponibles pour établir une recommandation de posologie				
>1100-1200	300	300	450	525	600					
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

Administration : Réservé uniquement à l'administration par voie sous-cutanée. Ne pas administrer par voie intraveineuse ou intramusculaire. Les injections sous-cutanées seront faites dans la région deltoïde du bras. En cas d'impossibilité elles pourront être réalisées dans la cuisse. Il existe peu d'expérience sur l'auto-injection de Xolair. Aussi, le médicament devra être administré par un professionnel de santé. ***Durée du traitement, suivi et ajustements posologiques :*** L'arrêt du traitement par Xolair entraîne généralement un retour à des taux élevés d'IgE circulantes et des symptômes associés. Les études cliniques ont démontré qu'un délai d'au moins 12 à 16 semaines est nécessaire pour bénéficier de l'efficacité du traitement par Xolair. L'efficacité du traitement devra être réévaluée par le médecin après seize semaines de traitement avant de poursuivre les injections. La décision de poursuivre Xolair se basera sur l'observation d'une amélioration significative du contrôle de l'asthme. Les taux d'IgE totales peuvent être élevés au cours du traitement et peuvent le rester jusqu'à un an après l'arrêt du traitement. Par conséquent, un nouveau dosage du taux d'IgE au cours du traitement par Xolair ne peut pas être utilisé pour déterminer les doses à administrer. Après une interruption de traitement de moins d'un an, la dose à administrer sera déterminée sur la base du taux d'IgE sériques mesuré lors de la détermination de la dose initiale. Si le traitement par Xolair a été interrompu pendant un an ou plus, un nouveau dosage du taux d'IgE sériques totales pourra être réalisé pour déterminer la dose à administrer. En cas de variation importante du poids corporel, les doses devront être réajustées (voir les tableaux 2 et 3). ***Sujet âgé (65 ans et plus) :*** Les données disponibles sur l'utilisation de Xolair chez le patient âgé de plus de 65 ans sont limitées, mais aucun élément ne suggère que les patients âgés aient besoin d'une posologie différente de celle utilisée chez les patients adultes plus jeunes. ***Enfant (moins de 12 ans) :*** Xolair ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 6 ans compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité. ***Patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique :*** La pharmacocinétique de Xolair n'a pas été étudié en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. La clairance de l'omalizumab aux doses cliniques faisant intervenir essentiellement le système réticulo-endothélial (SER), il est improbable qu'elle soit altérée par une insuffisance rénale ou hépatique. Même si aucune adaptation particulière de la posologie n'est recommandée pour ces patients, Xolair doit être administré avec prudence. ***Contre-indications :*** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. ***Effets indésirables :*** Plus de 4 400 patients atteints d'asthme allergique ont été randomisés dans les études d'efficacité contrôlées consuites avec Xolair. Sur la base des données cliniques, il est attendu un taux d'environ 16% de patients traités par Xolair présentant des événements indésirables. Lors des essais cliniques chez les adultes et les adolescents âgés d'au moins 12 ans, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des réactions au point d'injection, notamment une douleur, un gonflement, un érythème et un prurit au point d'injection, ainsi que des maux de tête. Dans les études cliniques menées chez des patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés susceptibles d'être liés au médicament ont été des céphalées, une fièvre et des douleurs abdominales hautes. La plupart de ces réactions ont été d'intensité légère ou modérée. Les effets indésirables signalés lors des essais cliniques pour la population globale traitée par Xolair et analysée pour la tolérance sont repris ci-après, par système ou organe et par fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies de la manière suivante : fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) et rare (<1/1 000). Les effets indésirables rapportés après commercialisation sont mentionnés sous la rubrique fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). ***Affections hématologiques et du système lymphatique :*** Fréquence indéterminée : Thrombopénie idiopathique sévère. ***Affections du système nerveux :*** Fréquent : Maux de tête* ; Peu fréquent : syncope, paresthésies, somnolence, étourdissements. ***Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :*** Peu fréquent : bronchospasme allergique, toux ; Rare : Œdème du larynx ; Fréquence indéterminée : vascularite granulomateuse d'hypersensibilité (exemple syndrome de Churg-Strauss). ***Affections gastro-intestinales :*** Fréquent : douleurs abdominales hautes**, Peu fréquent : signes et symptômes dyspeptiques, diarrhées, nausées. ***Affections de la peau et du tissu sous-cutané :*** Peu fréquent : photosensibilité, urticaire, éruption cutanée, prurit, ; Rare : Angiœdèmes ; Fréquence indéterminée : Alopécie. ***Affections musculo-squelettiques et systémiques :*** Fréquence indéterminée : Arthralgie, myalgie, gonflement des articulations. ***Infections et infestations :*** Peu fréquent : Pharyngite ; Rare : Infestation parasitaire. ***Affections vasculaires :*** Peu fréquent : Hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices. ***Troubles généraux et anomalies au site d'administration :*** Très fréquent : Fièvre**, Fréquent : Réactions au point d'injection telles que gonflement, érythème, douleur, prurit ; Peu fréquent : Syndrome pseudo-grippal, gonflement au niveau des bras, prise de poids, fatigue. ***Affections du système immunitaire :*** Rare : Réaction anaphylactique, autres réactions allergiques graves. Fréquence indéterminée : Maladie sérique, pouvant comprendre fièvre et lymphadénopathie. * : Très fréquent chez les enfants de 6 ans à moins de 12 ans ; ** : Chez les enfants de 6 ans à moins de 12 ans. ***Cancers :*** Le taux d'incidence global de cancers observé dans le programme d'essais cliniques de Xolair chez les adultes et les adolescents âgés d'au moins 12 ans a été comparable à celui rapporté dans la population générale. Aucun cas de cancer associé à l'omalizumab n'a été observé dans les études cliniques menées chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans ; un seul cas de cancer a été rapporté dans le groupe contrôle. ***Plaquettes :*** Lors des essais cliniques, peu de patients ont présenté un nombre de plaquettes inférieur à la limite inférieure de la normale du laboratoire. Aucune de ces variations n'a été associée à des épisodes hémorragiques ou à une diminution du taux d'hémoglobine. Il n'a pas été observé de diminution persistante des plaquettes chez l'homme (patients de plus de 6 ans) comme il avait été observé chez les primates non humains même si des cas isolés de thrombopénie idiopathique ont été rapportés après commercialisation. ***Infestations parasitaires :*** Chez des patients exposés de façon chronique au risque d'infestation par les helminthes, un essai contrôlé contre placebo a montré une légère augmentation, non statistiquement significative, du taux d'infestation parasitaire dans le groupe traité par l'omalizumab. L'évolution, la sévérité et la réponse au traitement des infestations n'ont pas été modifiées. **Titulaire et numéro de l'autorisation de mise sur le marché :** Novartis Europharm Limited - Wimblehurst Road - Horsham - West Sussex, RH12 5AB - Royaume-Uni - EU/1/05/319/002. **Délivrance :** sur prescription médicale. **Date de la dernière mise à jour du texte :** 30.03.2010.

XOL-02-07/10-6442

Dénomination: TOBI 300 mg/5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur. **Composition et forme:** Une ampoule de 5 ml contient une dose unique de 300 mg de tobramycine. Solution claire et jaune pâle. **Indications:** Prise en charge à long terme de l'infection pulmonaire chronique causée par Pseudomonas aeruginosa chez les patients atteints mucoviscidose âgés de 6 ans et plus. Il faut tenir compte des directives officielles relatives à l'utilisation appropriée des agents antibactériens. **Posologie et mode d'administration:** ***TOBI est destiné à être utilisé par inhalation et non par voie parentérale. Posologie:*** Chez les adultes et les enfants, la dose recommandée est d'une ampoule deux fois par jour pendant 28 jours. L'intervalle entre les doses doit être le plus proche possible de 12 heures et ne pas être inférieur à 6 heures. Après 28 jours de thérapie, les patients doivent arrêter le traitement par TOBI pendant les 28 jours suivants. Il faut maintenir un cycle de 28 jours de thérapie active suivis de 28 jours sans traitement.La posologie n'est pas ajustée en fonction du poids. Tous les patients doivent recevoir une ampoule de TOBI (300 mg de tobramycine) deux fois par jour. Des études cliniques contrôlées, réalisées sur une période de 6 mois en utilisant le schéma d'administration suivant, ont révélé que l'amélioration de la fonction pulmonaire se maintenait pendant les périodes de 28 jours sans traitement. Schéma d'Administration de TOBI au cours des Etudes Cliniques Contrôlés:

Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3	
28 jours	28 jours	28 jours	28 jours	28 jours	28 jours
TOBI 300 mg deux fois par jour plus traitement standard	traitement standard	TOBI 300 mg deux fois par jour plus traitement standard	traitement standard	TOBI 300 mg deux fois par jour plus traitement standard	traitement standard

La sécurité et l'efficacité ont été évaluées lors d'études contrôlées et ouvertes pendant une période allant jusqu'à 96 semaines (12 cycles), mais elles n'ont pas été étudiées chez les patients de moins de 6 ans, chez les patients ayant un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) < 25% ou > 75% de la valeur prédite, ni chez les patients infectés par Burkholderia cepacia. La thérapie doit être instaurée par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la mucoviscidose. Il faut poursuivre le traitement par TOBI de manière cyclique aussi longtemps que le médecin estime que le patient tire un bénéfice clinique de l'inclusion de TOBI dans son schéma thérapeutique. En cas de détérioration clinique évidente de la fonction pulmonaire, il faut envisager un traitement additionnel anti-pseudomonal. Les études cliniques ont révélé qu'un examen microbiologique indiquant une résistance in vitro à la substance n'est pas nécessairement synonyme d'une absence de bénéfice clinique pour le patient. ***Mode d'administration:*** Il faut vider le contenu d'une ampoule dans le nébuliseur et l'administrer par inhalation sur une période d'environ 15 minutes, en utilisant un nébuliseur à main réutilisable PARI LC PLUS muni d'un compresseur approprié. Les compresseurs appropriés sont ceux qui, lorsqu'ils sont fixés à un nébuliseur PARI LC Plus, fournissent un débit de 4 à 6 l/min et/ou une contre-pression de 110 à 217 kPa. Il faut suivre les instructions du fabricant concernant l'entretien et l'utilisation du nébuliseur et du compresseur. TOBI est inhalé pendant que le patient est en position assise ou debout et qu'il respire normalement par l'embout buccal du nébuliseur. Des pinces nasales peuvent aider le patient à respirer par la bouche. Le patient doit poursuivre son traitement standard de kinésithérapie respiratoire. Il faut poursuivre l'utilisation des broncho-dilatateurs adéquats tant qu'on l'estime cliniquement nécessaire. Lorsque les patients reçoivent plusieurs thérapies respiratoires différentes, il est conseillé de respecter l'ordre suivant : broncho-dilatateur, kinésithérapie respiratoire, autres médicaments en inhalation et enfin, TOBI. ***Dose quotidienne maximale tolérée*** pour TOBI n'a pas été établie. **Contre-indications:** L'administration de TOBI est contre-indiquée chez tout patient ayant une hypersensibilité connue à un aminoglycoside. Effets indésirables : Lors des études cliniques contrôlées, une altération de la voix et des acouphènes étaient les seuls effets indésirables rapportés chez un nombre significativement supérieur de patients traités par TOBI; respectivement (13 % dans le groupe TOBI contre 7 % dans le groupe contrôle) et (3 % dans le groupe TOBI contre 0 % dans le groupe contrôle). Ces épisodes d'acouphènes étaient transitoires et se résolvaient sans l'interruption du traitement par TOBI, et ils n'étaient pas associés à la présence d'une perte auditive permanente à l'examen par audiogramme. Le risque d'acouphènes n'augmentait pas lors des cycles répétés d'exposition à TOBI. D'autres effets indésirables, dont certains sont des séquelles fréquentes de la maladie sous-jacente mais pour lesquels il a été impossible d'exclure l'existence d'un lien causal avec le traitement par TOBI, étaient: coloration anormale des expectorations, infection des voies respiratoires, myalgies, polype nasal et otite moyenne. Au cours de la phase POST-MARKETING, on a rapporté des effets indésirables selon les fréquences suivantes: ***Troubles généraux et anomalies au site d'administration:*** Rare: Douleur thoracique, asthénie, fièvre, céphalées, douleur; Très Rare: Douleur abdominale, infection fongique, malaise, douleur dorsale, réactions allergiques incluant une urticaire et un prurit. ***Affections gastro-intestinales:*** Rare: Nausée, anorexie, ulcération buccale, vomissements; Très Rare: Diarrhée, candidose orale. ***Affections hématologiques et du système lymphatique:*** Très Rare: Lymphadénopathie. ***Affections du système nerveux:*** Rare: Vertiges; Très Rare: Somnolence. ***Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:*** Peu fréquent: Altération de la voix (incluant un enrouement), dyspnée, augmentation de la toux, pharyngite; Rare: Bronchospasme, oppression thoracique, toux, essoufflement, trouble pulmonaire, augmentation des expectorations, hémoptysie, diminution de la fonction pulmonaire, laryngite, épistaxis, rhinite, asthme, hémoptysie, diminution de la fonction pulmonaire, laryngite, épistaxis, rhinite, asthme; Très Rare: Hyperventilation, hypoxie, sinusite. ***Organes des sens:*** Rare: Acouphènes, altération du goût, perte auditive, aphonie; Très Rare: Trouble auriculaire, douleur auriculaire. ***Affections de la peau et du tissu sous-cutané:*** Rare: Eruption cutanée. Au cours d'études ouvertes et après la commercialisation du médicament, certains patients ayant des antécédents d'une utilisation antérieure prolongée ou concomitante d'aminoglycosides par voie intraveineuse ont présenté une perte auditive. Les aminoglycosides par voie parentérale ont été associés à la survenue d'une hypersensibilité, d'une ototoxicité et d'une néphrotoxicité.**Titulaire et numéro d'enregistrement:** Novartis Pharma SA, B-1800 Vilvoorde. BE 219676. **Délivrance:** sur prescription. **Date de mise à jour de la notice:** 08.07.09.

Vimpat®: add-on dans l'épilepsie

Depuis le 1er juillet, Vimpat fait l'objet d'un remboursement si prescrit en traitement add-on des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire, chez des adultes et enfants à partir de 16 ans présentant une épilepsie, dans l'une des situations suivantes:

- en cas d'échec à un précédent traitement comprenant au moins 3 antiépileptiques
- en cas d'échec dû à des effets secondaires significatifs, d'un traitement précédent comprenant au moins 3 antiépileptiques

Vimpat est disponible sous forme de comprimés pelliculés et de sirop.

Timing	Dose/jour	Comprimés pelliculés (50,100,150,200 mg)	Sirop 15 mg/ml
Semaine 1	100 mg	2 x 50 mg	2 x 3.3 ml
Semaine 2	200 mg	2 x 100 mg	2 x 6.7 ml
Semaine 3	300 mg	2 x 150 mg	2 x 10.0 ml
Semaine 4	400 mg	2 x 200 mg	2 x 13.3 ml

Nouveau mécanisme d'action

Vimpat est un nouvel antiépileptique doté d'une structure chimique différente, qui agit par le biais des canaux sodiques voltage-dépendants pour diminuer l'hyperexcitabilité pathologique.

L'efficacité et la tolérance du lacosamide en association ont été démontrées dans 3 études pivots sur plus que 1.300 patients, dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez des patients épileptiques âgés de 16 ans ou plus et non contrôlés par 1 à 3 antiépileptiques à dose stable. Ces études concernaient des patients qui, pour 44% d'entre eux, avaient essayé au minimum 7 antiépileptiques au cours de leur vie et dont 85% prenaient 2 ou 3 antiépileptiques concomitants.

Dans ce contexte, les patients ont conservé un taux de rétention élevé (77%) au terme d'une étude d'extension réalisée auprès de 370 patients issus de ces études qui avaient reçu du lacosamide en complément de leur traitement actuel, sans interactions cliniquement significatives à ce jour.

Le mécanisme d'action du lacosamide n'est probablement pas étranger à cette efficacité. En effet, contrairement à la carbamazépine, la phénytoïne, la lamotrigine, qui agissent sur l'inactivation rapide des canaux sodiques voltage-dépendants, Vimpat® augmente sélectivement l'inactivation lente, entraînant ainsi une stabilisation des membranes neuronales hyperexcitables.

Source: UCB

Crestor®: nouvelle indication

En plus de son indication «classique» dans le traitement de l'hypercholestérolémie, la rosuvastatine (Crestor®) est aujourd'hui indiquée dans la prévention des accidents cardiovasculaires majeurs chez des patients estimés à haut risque d'avoir un premier événement cardiovasculaire, en complément pour corriger d'autres facteurs de risque.

JUPITER

Cette nouvelle indication repose sur les résultats de l'étude JUPITER («Justification for the Use of Statins in Primary Prevention : An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin»), qui a évalué l'effet de la rosuvastatine sur l'incidence des événements majeurs de maladie cardiovasculaire athérosclérotique chez 17 802 hommes (≥ 50 ans) et femmes (≥ 60 ans).

Effet sur le LDL-cholestérol

Les participants à l'étude ont reçu de manière randomisée le placebo (n=8 901) ou 20 mg de rosuvastatine une fois par jour (n= 8 901) et ont été suivis pendant une durée moyennne de 2 ans. La concentration de LDL-cholestérol a été réduite de 45% (p<0,001) dans le groupe rosuvastatine par comparaison au groupe placebo.

Sujets à haut risque SCORE

Dans une analyse post-hoc, menée sur un sous-groupe de l'étude JUPITER, comprenant de sujets à haut risque (9 302 sujets), avec un risque SCORE au départ ≥5% (extrapolée pour inclure des sujets de plus de 65 ans), on a mis en évidence une réduction significative du critère d'évaluation combinant décès cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral et infarctus du myocarde (p=0,0003) sous traitement par rosuvastatine, versus placebo. La réduction du risque absolu dans le taux d'événement était de 5,1 par 1000 patients-années.

Source: Nouveau RCP Crestor®

DIMINUTIONS DE PRIX

Nexiam®

Nexiam® (ésoméprazole) connaît une diminution de prix de 41 à 55 % depuis le 1er août 2010.

Info: AstraZeneca

Cozaar®

Cozaar® (losartan) connaît une diminution de prix de 40 % à partir du mois de septembre 2010. Cette diminution porte sur sur tous les dosages de Cozaar, Cozaar Plus et Cozaar Plus Forte.

Info: MSD

Dr Jean-Claude Schmit

Le directeur général du CRP Santé part d'un grand éclat de rire lorsque, à peine entré dans son bureau, je lui fais remarquer que la montre qu'il porte au poignet – et d'une marque bien connue, pour ne pas dire quasi vénérée, par la clientèle-cible – trahit sa passion. Car, oui, Jean-Claude Schmit trouve son plaisir lorsqu'il est aux commandes d'un petit avion de tourisme.

Marc Vandermeir

Le Dr Schmit est directeur général du CRP Santé depuis 2007. Médecin spécialiste en infectiologie au CHL, au service national des maladies infectieuses, il y garde une activité un jour par semaine. Il a également suivi une formation en virologie clinique, «ou, plutôt, en biologie moléculaire appliquée à la virologie», dit-il. En réalité, il est actif au CRP Santé depuis 1996 (en tant que responsable du laboratoire de rétrovirologie).

Je ne sais pas ce qu'il en est pour vous mais, moi, comme tant d'autres, petit, j'étais fasciné par les avions – c'était l'époque du fameux Boeing 707. Habitant près d'un aéroport, je les admirais en pleine manoeuvre de décollage et d'atterrissage. Une page d'histoire puisque le fameux «Charlie» - le pilote automatique – n'existait pas encore et que le cockpit accueillait encore trois ou quatre membres d'équipage. Dès que je le pouvais, j'allais à l'aéroport admirer ces grands coucous, depuis les terrasses donnant en direct sur les pistes et les zones d'embarquement. Une passion était née.

Pour le Dr Schmit, c'est exactement la même chose. «Lorsque j'étais petit, j'allais toujours avec mon père à l'aéroport de Luxembourg regarder les avions. C'était encore l'ancien aéroport, pas celui qui est en cours de démolition, mais celui d'avant, où on pouvait quasiment aller jusqu'à l'avion puisqu'il n'y avait pas de barrière. Il y avait une terrasse et donc, le dimanche, nous allions y voir les avions. C'est là qu'est né mon intérêt pour l'aviation.»

Avec, déjà, une idée en tête: passer le brevet de pilote. Mais la vie est ce qu'elle est, le directeur du CRP Santé n'a jamais eu le temps ni l'argent pour le faire. Mais l'idée le taraudait, et le destin l'a aidé. «Lorsque je suis revenu au Luxembourg, j'ai par hasard acheté une maison près de l'aéroport. Je voyais chaque jour passer les petits avions et je me suis dit qu'il fallait que je passe ce brevet de pilote privé, ce que j'ai fait en 2003 et 2004. Depuis lors, je me promène ainsi.»

Des vols d'en moyenne une heure à une heure trente, autour du pays – «il est tellement petit que, très vite, on n'est plus au-dessus» - vers Namur, Reims, Trèves, Bitburg, Coblence. «Les Ardennes, la vallée de la Moselle, c'est assez joli. Par contre, direction la France, ça devient vite tout à fait plat et un peu ennuyeux. Plein de destinations et des déplacements plus longs, lors des vacances ou des week-ends. «Par exemple, pour aller à la côte belge, rien de plus facile, une heure à une heure quinze et vous y êtes. Même chose pour Paris, etc.»

Etre détaché des choses habituelles

Lorsque je lui demande ce qu'il trouve, ce qu'il ressent, lorsqu'il tient le «manche à balai», mon interlocuteur s'exclame en riant «C'est une bonne question ! Cela permet d'être détaché des choses habituelles; on plane un peu», explique-t-il. «Mais évidemment en étant dans une situation de vigilance très réelle. Parce que c'est quand même, entre guillemets, dangereux. Si l'on ne fait pas attention, il y a un risque, ce qu'on ne peut se permettre. C'est comme ces gens qui conduisent longtemps, ils sont tout à fait présents sur la route et sont bien conscients de ce qui se passe autour d'eux mais peuvent réfléchir à certaines choses. L'avion a le même effet.»

Le Dr Jean-Claude Schmit dispose pour l'instant d'un brevet pour vol à vue. Ce qui implique – Monsieur de La Palisse en aurait dit autant – de ne voler que lorsque la vue est suffisante. Ce qui, dans nos contrées, où souvent la seule vue à l'extérieur est celle d'un mur d'eau et de nuages très bas, limite nettement les possibilités. «J'aimerais un jour passer mon brevet de vol aux instruments. Mais c'est difficile parce que, d'abord, c'est très cher, il faut compter vingt mille euros que je n'ai pas, et, ensuite, cela passe par énormément de cours théoriques et d'heures de vol. En Europe, en effet, ce brevet est assimilé à une première étape vers l'aviation professionnelle, ce qui est complètement ridicule. Aux Etats-Unis, il n'y a pas cet a priori. Pour eux, il est normal que beaucoup de personnes disposent de ce brevet sans avoir aucun lien vers l'aviation commerciale. Heureusement, l'organisme européen EASA en charge repense tout cela et, en principe en 2012, il devrait y avoir un brevet simplifié de vol aux instruments. Je vais donc attendre.»

Cette passion amène-t-elle le DrSchmit à, par exemple, aller à des meetings, à suivre de près l'actualité de l'aviation commerciale et des constructeurs, etc ? «Je vais effectivement parfois à des meetings, dont certains très classiques, comme celui du Bourget, à Paris, mais cela dépend du temps dont je dispose. Par contre, pour ce qui est des vols, la chose la plus intéressante que j'ai faite jusqu'à présent, c'est un survol du Grand Canyon, aux Etats-Unis, l'année passée, à l'occasion d'un voyage professionnel à Phoenix, en Arizona. Nous en avons profité pour louer un petit avion et faire ce survol à 12.500 pieds, puisque l'altitude minimale est maintenant réglementée suite aux accidents. C'était magnifique.»

L'intérêt vers le transport aérien en général est moins marqué. «L'avion est souvent comme un bus et souvent aussi peu confortable, sauf si

Le Dr Schmit caresse plusieurs rêves, comme de pouvoir aller voler en Australie mais, surtout, dans la partie nord de l'Afrique du Sud.

l'on peut voler en Business ou First class. L'aviation sous son aspect transport n'est pas très amusante, même si les avions sont beaux à voir. Prenez un avion comme l'Airbus A-380. Ses démonstrations en vol, au Bourget, étaient très impressionnantes. Il est énorme et se déplace avec une facilité et une maniabilité inouïes. Par contre, si j'avais l'occasion de visiter les chaînes de montage, je ne le manquerais pas. Je suis l'actualité des constructeurs plus que l'aspect commercial, même si bien sûr je sais que des compagnies comme United et Continental viennent de fusionner. Mais cela reste un peu moins intéressant.»

Jean-Claude Schmit affiche quelque trois cents heures dans son carnet de vol. Ce qui est déjà très honorable, compte tenu d'obligations professionnelles lourdes et des restrictions dues au vol à vue. Sans oublier que la licence n'est renouvelée que si un certain nombre d'heures de vol ont été accomplies.

Cette passion a-t-elle contaminé la famille ? Là encore, le visage du Dr Schmit s'éclaire d'un sourire. «Mon épouse voit ça comme un moyen de transport, comme la voiture, ma fille de quinze ans a plutôt un peu peur, tandis que mon fils de huit ans, lui, est enthousiaste. Mais... il s'endort après cinq minutes, comme tous les enfants en avion ! Chaque fois qu'il peut m'accompagner, il le veut absolument puis s'endort. La partie la plus amusante, pour lui, c'est de nettoyer l'avion après l'atterrissage: il faut ôter les mouches et insectes sur les vitres et la carlingue. Je pense que lorsqu'il sera plus grand, il sera très attiré.»

Assumer l'entière responsabilité

Il suffit de lire les journaux pour voir combien l'aviation – même la plus banale – fascine, au point d'occuper parfois une place disproportionnée. Pourquoi ? «Je pense que c'est dû au fait que c'est quelque chose qui n'est pas naturel. L'homme n'est pas fait pour voler. En plus, beaucoup de gens n'osent pas, même s'ils ont la possibilité, parce que c'est quelque chose d'inhabituel. Alors qu'il n'y a en soi rien dans l'aviation qui doive faire peur. Il y a d'autres activités bien plus dangereuses. Tenez, moi, je ne suis pas très courageux, je suis en général plutôt quelqu'un d'anxieux. Si j'arrive à me mettre dans un avion et à piloter, c'est que je suis vraiment convaincu qu'il y a peu de risques. Bien sûr, le premier vol solo est un peu stressant. Il n'y a plus l'instructeur qui, à côté, peut intervenir. C'est aussi un des intérêts de cette passion, être dans une situation où l'on doit assumer l'entière responsabilité. Vous me direz que c'est le cas dans bien des situations dans la vie de chacun. Mais là, on ne le réalise peut-être pas à ce point. On se dit: 'maintenant, c'est toi qui dois piloter cet avion, sinon cela n'ira pas'.»

Jean-Claude Schmit n'est pas fan de moteur au point de parfaitement connaître la mécanique. Il est plus attiré par tout ce qui est aérodynamisme. «Le profil des ailes, etc, je trouve cela très intéressant. Tout comme je trouve très intéressant que, finalement, on ne sache toujours pas vraiment en physique pourquoi les avions volent. Il y a beaucoup d'explications, plusieurs théories, mais personne n'est vraiment sûr de rien. Tout cela m'intéresse plus.»

Des rêves, dans sa passion, le Dr Schmit en caresse plusieurs. Comme de pouvoir aller voler en Australie mais, surtout, dans la partie nord de l'Afrique du Sud. «Parce que, là, il y a de magnifiques régions à voir d'en haut. Il y a des fleuves, de grands deltas, ce doit être splendide à voir d'avion. Je voudrais aussi pouvoir voler en planeur. J'en ai vu beaucoup, enfant, à Useldange. Cela rejoint un peu mon intérêt pour l'aérodynamisme. C'est une autre façon de voler, ils vont même parfois très loin.»

Quant au coût de cette passion, on l'imagine très élevé. Il l'est, certes. Mais Jean-Claude Schmit nuance et présente les choses autrement. «C'est vrai que cela revient de 120 à 140 euros l'heure de vol. Mais, une trentaine d'heure de vol par an, cela ne donne pas une charge financière énorme. Si l'on se regroupe pour partager les frais, cela vous revient bien moins cher que le TGV ! Enfin, je connais des gens qui changent de grosse berline tous les deux ans. Moi, j'ai une petite voiture que je tiens sept à huit ans. C'est un choix de vie.» ■

Fir är Patienten mat engem typ 2 Diabetes, dei et schweier hun hire Bluttzocker enner Kontroll ze kréien.

Dann zéckt net méi, fir hinnen eng einfach an efficace Behandlung un ze bidden. [1-4]

- Eng verbessert Kontroll vun der Glucose-Triad (HbA_{1c}, PPG an FPG)[1]
- Eng ëmfaassend Bluttzockerkontroll bei enger zousätzlecher Metformin, Sulphonylurea oder TZD-Behandelung[1]
- Kee verstäerkten Optriede vun Hypoglykämie-Effekter a keng weider siichtbar Gewiichtsschwankungen am Vergleich zu engem Placebo[1]
- Eng gutt Verdréiglechkeet an einfach Doséierung vu 5 mg eemol den Dag[1]

PPG: Geleeënheets-Plasma-Glucose FPG: Niichtern-Plasma-Glucose

NEW
onglyza
(saxagliptin) 5 mg tablets

1. Onglyza® SmPC
2. HAS recommandations de bonne pratique. Traitement médicamenteux du diabète de type 2. Nov. 2006
3. De Fronzo RA, et al. Diabetes Care . 2009 32 (9):1649-55
4. DATA on file. SAXA004. Bristol-Myers Squibb Company/AstraZeneca

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT Onglyza 5 mg, comprimés pelliculés **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé contient 5 mg de saxagliptine (sous forme de chlorhydrate). Excipient : chaque comprimé contient 99 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique Liste des excipients. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). Comprimé pelliculé rose, biconvexe, rond, portant l'impression à l'encre bleue «5» d'un côté et «4215» de l'autre côté. **4. DONNEES CLINIQUES** ***4.1 Indications thérapeutiques*** *En association* Onglyza est indiqué chez les patients adultes atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie : • en association avec la metformine, lorsque la metformine seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie • en association avec un sulfamide hypoglycémiant, lorsque le sulfamide hypoglycémiant seul, associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients pour lesquels l'utilisation de metformine est considérée comme inappropriée • en association avec une thiazolidinedione, lorsque la thiazolidinedione seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients pour lesquels l'utilisation d'une thiazolidinedione est considérée comme appropriée. ***4.2 Posologie et mode d'administration.*** **Posologie** *En association* La dose recommandée d'Onglyza est de 5 mg une fois par jour en association avec la metformine, une thiazolidinedione ou un sulfamide hypoglycémiant. L'efficacité et la tolérance de saxagliptine en trithérapie orale en association avec la metformine et une thiazolidinedione ou en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant n'ont pas été établies. *Populations particulières* Patients insuffisants rénaux. Aucune adaptation de la dose n'est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère. L'expérience des essais cliniques avec Onglyza chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée à sévère est limitée. Par conséquent, l'utilisation d'Onglyza n'est pas recommandée chez ces patients (voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacocinétiques). Patients insuffisants hépatiques. Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques). La saxagliptine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, et n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Sujets âgés (≥ 65 ans) Aucune adaptation de la dose n'est recommandée en fonction de l'âge uniquement. L'expérience chez les patients âgés de 75 ans et plus est très limitée et une attention particulière est requise lorsque l'on traite cette population (voir également rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, Propriétés pharmacodynamiques et Propriétés pharmacocinétiques). Population pédiatrique. Compte-tenu de l'absence de données d'efficacité et de tolérance, Onglyza n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents. **Mode d'administration** Onglyza peut être pris au cours ou en dehors des repas à n'importe quel moment de la journée. Si le patient oublie de prendre une dose du médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en rend compte. Il ne doit pas prendre une double dose le même jour. ***4.3 Contre-indications*** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. ***4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*** *Général.* Onglyza ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique. La saxagliptine n'a pas été étudiée en association avec l'insuline. *Insuffisance rénale* L'expérience des essais cliniques avec la saxagliptine chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée à sévère est limitée. Par conséquent l'utilisation d'Onglyza n'est pas recommandée chez ces patients (voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacocinétiques). *Insuffisance hépatique.* La saxagliptine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, et n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique Posologie et mode d'administration). *Utilisation avec les sulfamides hypoglycémiants.* Les sulfamides hypoglycémiants sont connus pour entraîner des hypoglycémies. C'est pourquoi une dose plus faible de sulfamides hypoglycémiants peut être nécessaire afin de réduire le risque d'hypoglycémie, lors d'une utilisation en association avec Onglyza. *Réactions d'hypersensibilité.* Onglyza ne doit pas être utilisé chez les patients ayant déjà présenté une réaction d'hypersensibilité grave à un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4). *Sujets âgés.* L'expérience chez les patients âgés de 75 ans et plus est très limitée et une attention particulière est requise lorsque l'on traite cette population (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, Propriétés pharmacodynamiques et Propriétés pharmacocinétiques). *Troubles cutanés.* Des lésions cutanées ulcératives et nécrotiques ont été rapportées chez les singes au niveau des extrémités dans les études de toxicologie non clinique (voir rubrique Données de sécurité préclinique). Bien qu'une augmentation de l'incidence des lésions cutanées n'ait pas été observée lors des essais cliniques, l'expérience est limitée chez les patients présentant des complications cutanées liées au diabète. Des cas d'éruption cutanée ont été rapportés avec la classe des inhibiteurs de la DPP4 depuis leur commercialisation. Les éruptions cutanées sont également mentionnées comme un évènement indésirable d'Onglyza (section Effets indésirables). Par conséquent, conformément aux soins de routine des patients diabétiques, la surveillance des troubles cutanés, tels que des cloques, une ulcération ou une éruption cutanée est recommandée. *Insuffisance cardiaque.* L'expérience chez les patients insuffisants cardiaques de classe NYHA I-II est limitée, et il n'y a pas d'expérience dans les études cliniques avec la saxagliptine chez les patients de classe NYHA III-IV. *Patients immunodéprimés.* Les patients immunodéprimés, tels que les patients qui ont subi une transplantation d'organe ou les patients atteints d'un syndrome de l'immunodéficience humaine, n'ont pas été étudiés dans le programme clinique d'Onglyza. Par conséquent, l'efficacité et le profil de tolérance de la saxagliptine n'ont pas été établis chez ces patients. *Utilisation avec les inducteurs puissants du CYP 3A4.* L'utilisation d'inducteurs du CYP3A4 comme la carbamazépine, la dexaméthasone, le phénobarbital, la phénytoïne et la rifampicine peuvent réduire l'effet hypoglycémiant d'Onglyza (voir section Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). *Lactose.* Le comprimé contient du lactose monohydraté. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficience en Lapp lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament. ***4.5 Effets indésirables*** Un total de 4 148 patients atteints de diabète de type 2 incluant 3 021 patients traités par Onglyza ont été randomisés dans 6 études cliniques d'efficacité et de tolérance, contrôlées en double aveugle, visant à évaluer les effets d'Onglyza sur le contrôle de la glycémie. Dans une analyse poolée, l'incidence globale d'évènements indésirables chez les patients traités par la saxagliptine 5 mg a été similaire à celle observée chez les patients sous placebo. Les arrêts de traitement en raison d'évènements indésirables ont été plus fréquents chez les patients recevant la saxagliptine 5 mg que chez les patients sous placebo (3,3 % comparé à 1,8 %). Les effets indésirables rapportés (indépendamment de l'évaluation de causalité par l'investigateur) chez au moins ≥ 5% des patients traités avec la saxagliptine 5 mg et plus fréquemment que chez les patients traités par placebo ou qui ont été rapportés chez ≥ 2% de patients traités avec la saxagliptine 5 mg et chez ≥ 1% plus fréquemment comparé au placebo sont présentés dans le tableau 1. Les effets indésirables sont listés par classe de système d'organe et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme suit : Très fréquent (≥ 1/10), Fréquent (≥ 1/100, <1/10), Peu fréquent (≥ 1/1 000, <1/100), Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ou Très rare (<1/ 10 000), non connue (ne pouvant être estimée selon les données disponibles).

En plus des effets indésirables décrits ci dessus, des évènements indésirables secondaires ont été rapportés indépendamment d'une relation de causalité avec le traitement et survenant plus fréquemment chez les patients traités avec Onglyza incluent une hypersensibilité (0,6% versus 0 %) et une éruption cutanée (1,4% versus 1%) par comparaison avec le placebo. Les évènements indésirables, considérés par l'investigateur comme au moins possiblement liés au traitement et rapportés chez au moins deux patients de plus traités avec la saxagliptine 5 mg par rapport au contrôle, sont décrits ci dessous. En monothérapie: étourdissements (fréquent) et fatigue (fréquent). En association à la metformine : dyspepsie (fréquent) et myalgie (fréquent). En association à un sulfamide hypoglycémiant (glibenclamide): fatigue (peu fréquent), dyslipidémie (peu fréquent) et hypertriglycéridémie (peu fréquent). En association initiale avec la metformine: gastrite (fréquent), arthralgie (peu fréquent), myalgie (peu fréquent) et dysfonction érectile (peu fréquent). *Tests biologiques* Dans l'ensemble des études cliniques, l'incidence des évènements indésirables biologiques a été similaire chez les patients traités par la saxagliptine 5 mg et chez les patients traités par placebo. Une légère diminution du nombre absolu de lymphocytes a été observée. Pour un nombre absolu moyen de lymphocytes avant traitement d'environ 2 200 cellules/µL, une diminution moyenne d'environ 100 cellules/µL a été observée comparativement au placebo dans une analyse poolée contrôlée versus placebo. Le nombre moyen de lymphocytes est resté stable lors d'une administration quotidienne allant jusqu'à 102 semaines. Les diminutions du nombre de lymphocytes n'ont pas été associées à des effets indésirables cliniquement significatifs. La significativité clinique de cette diminution du nombre de lymphocytes comparativement au placebo n'est pas connue. **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG - Bristol-Myers Squibb House - Uxbridge Business Park - Sanderson Road - Uxbridge - Middlesex - UB8 1DH - Royaume-Uni **6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/09/545/001, EU/1/09/545/002, EU/1/09/545/003, EU/1/09/545/004, EU/1/09/545/005, EU/1/09/545/006, EU/1/09/545/007, EU/1/09/545/008, EU/1/09/545/009, EU/1/09/545/010 **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** Octobre 2009. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMEA) : http://www.emea.europa.eu/.

Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables par classe de système d'organes

Effets indésirables par classe de système d'organe	Fréquence des effets indésirables par traitement			
	Saxagliptine en monothérapie	Saxagliptine avec metformine[2]	Saxagliptine avec un sulfamide hypoglycémiant (glibenclamide)	Saxagliptine avec une thiazolidinedione
Infections et infestations				
Infections des voies respiratoires supérieures	fréquent	fréquent	fréquent	fréquent
Infections des voies urinaires	fréquent	fréquent	fréquent	fréquent
Gastroentérites	fréquent	fréquent	fréquent	fréquent
Sinusites	fréquent	fréquent	fréquent	fréquent
Rhinopharyngites		fréquent[4]		
Troubles du métabolisme et la nutrition				
Hypoglycémies			très fréquent [3]	
Affections du système nerveux				
Céphalées	fréquent	fréquent	fréquent	fréquent
Affections gastro-intestinales				
Vomissements	fréquent	fréquent	fréquent	fréquent
Troubles généraux				
Oedèmes périphériques				fréquent[4]

1 Inclut la saxagliptine en ajout à la metformine et en association initiale avec la metformine.
2 Uniquement en association initiale.
3 Pas de différence statistiquement significative par rapport au placebo. L'incidence des hypoglycémies confirmées était peu fréquente pour Onglyza 5 mg (0,8%) et placebo (0,7%).
4 Tous les effets indésirables rapportés d'oedème périphérique ont été d'intensité légère à modérée et aucun n'a entraîné l'arrêt du traitement.

Bristol-Myers Squibb AstraZeneca

4228-10PM006
NS 1100004-10

L'hôpital était avant tout une institution de charité: les personnes disposant de ressources, elles, consultaient chirurgiens ou médecins laïcs. (Image tirée de «L'inventaire chirurgical ou médical», XV[e] siècle)

Parallèlement à la médecine «laïque», le Moyen Age voit se développer nombre d'institutions hospitalières, tenues par des ecclésiastiques. Des établissements à vocation davantage philanthropique que curative, où le soin de l'âme importait tout autant (si pas plus) que celui du corps. Plusieurs de ces hospices verront le jour dans nos régions et ce, dès les premiers siècles de l'Europe médiévale.

Olivier Frochisse

La **lancette** et le **goupillon**

La première mention d'un établissement hospitalier, dans l'histoire luxembourgeoise, remonte à 697 ou 698: lorsque Saint Willibrord entame l'évangélisation de nos régions, il reçoit en donation un petit monastère, situé sur le territoire de la villa d'Echternach[(1)] et comprenant un petit hospice. «Mais n'allez pas imaginer un grand centre de soins», tempère le Dr Henri Kugener. «Il y a fort à parier qu'il n'y avait là que de quoi traiter les ampoules au pied, guère plus!» C'est que les premiers hospices, généralement situés en des endroits assez isolés, ne sont nullement destinés à soigner... mais bien à offrir l'hospitalité. Le monastère d'Echternach se situant alors le long d'une ancienne voie romaine reliant Metz à Trèves, nombreux sont les pèlerins et voyageurs à chercher asile en ses murs.

Charité bien ordonnée...

Avec l'essor des villes, à partir des XII[e] et XIII[e] siècles, la vocation des hôpitaux va toutefois évoluer. La notion d'hospitalité demeure, mais est davantage tournée vers les indigents plutôt que vers les voyageurs. L'hôpital urbain médiéval peut en quelque sorte être qualifié de «maison des pauvres»: les nécessiteux, mais aussi les petits commerçants et artisans trop malades ou blessés que pour subvenir à leurs besoins, y trouvent le gîte et le couvert le temps que leur état s'améliore. L'objectif est finalement plus de réconforter le patient que d'offrir un réel traitement curatif, même si quelques soins médicaux et spirituels sont bien évidemment prévus. On vient

donc à l'hôpital en dernier recours: pour autant qu'on en ait les moyens, on fait d'abord appel aux chirurgiens-barbiers et autres guérisseurs laïques.
Le plus souvent, les hôpitaux sont créés par donation: quelque notable ou noble de la région, en réalité souvent plus soucieux du salut de son âme que du bien-être de la classe populaire, installe une communauté ecclésiastique, avec obligation pour cette dernière de subvenir aux besoins des indigents. C'est ainsi qu'est créé, en 1207, le premier hôpital urbain du Luxembourg, toujours à Echternach. Il faut remarquer que les soins prodigués aux malades n'y sont attestés que près de cent ans plus tard ! Preuve que sa vocation première était bien l'hospitalité.

Chevaliers soignants

La fondation de cet hôpital, la plus ancienne dont nous ayons la trace, est bientôt suivie par d'autres, un peu partout dans la région[2]. Dans la ville de Luxembourg, il semble que le premier établissement à propos duquel il subsiste des documents ait été tenu par les chevaliers teutoniques à partir de 1222. «Il s'agissait d'un hôpital aux abords de l'Alzette qui concurrença un hôpital St Nicolas mis en place par la bourgeoisie au centre-ville. Il en prit finalement la relève», explique le Dr Kugener. L'établissement avait la particularité d'accueillir à la fois indigents et visiteurs de passage. De plus, dirigé par un ordre de moines-chevaliers cherchant des fonds pour leurs opérations en terre païenne, il exerçait visiblement une fonction bancaire.
Un troisième hôpital de Luxembourg, célèbre celui-ci, fut fondé dans la ville peu avant 1310 par la comtesse Marguerite, épouse du Comte (et futur empereur germanique) Henri VII: l'hospice Saint-Jean, situé dans la ville basse du Grund, le long de l'Alzette. Cas rare car les hôpitaux médiévaux étaient de préférence bâtis à la sortie de la ville, voire le long des remparts, et non pas en plein centre.

Vers 1248, Vianden acquiert elle aussi son hôpital, confié à l'ordre des Trinitaires. Le choix de cet ordre n'a peut-être rien d'un hasard: selon les sources, le fondateur, le Comte Henri de Vianden, aurait eu un père capturé en Palestine par les musulmans. Celui-ci n'aurait dû sa liberté qu'aux Trinitaires, dont l'objectif premier était de racheter les chrétiens emprisonnés par les Sarrasins et réduits en esclavage. L'histoire est belle, mais tient probablement plus de la légende que de la réalité...

UN ORDRE POUR L'ERGOTISME

Chaque ordre monacal a ses particularités, mais rares sont ceux ayant une vocation médicale bien précise. Il existe néanmoins un Ordre dont l'objectif premier est de venir en aide aux personnes atteintes d'ergotisme (voir Semper 16), aussi appelé Feu de Saint Antoine. Il s'agit de l'ordre des Antonins (ou Antonistes). S'il n'existe plus d'hospice créé par ces derniers dans le Luxembourg actuel, ses frontières médiévales en abritaient un à Marville (ville désormais située en France). Néanmoins, comme le souligne le Dr Kugener, ils possédaient aussi une maison dans la ville de Luxembourg. «Celle-ci n'abritait qu'un receveur, très probablement chargé de recevoir les aumônes locales pour les Antonistes», tient-il toutefois à préciser.
Pour la petite histoire, il n'était pas rare que l'état des patients hospitalisés suite à une crise d'ergotisme s'améliore: la nourriture distribuée à l'hôpital était plus riche que celle consommée dans les chaumières... et l'apport en pain de seigle infecté par le champignon toxique y était surtout moins important.

Seuls les patients les plus gravement malades, souvent déjà moribonds, se retrouvaient seuls dans un lit. Les autres devaient se partager une même paillasse à deux… voire à trois ! (Image tirée du «Livre de vie active des religieuses de l'Hôtel-Dieu», XV^e siècle)

L'âme avant tout

Point commun à tous ces hôpitaux: l'accueil du malade est soumis à tout un cérémonial, marquant le passage du monde extérieur, «laïc», au monde «religieux». Toute admission débute dès lors par des soins spirituels: le malade est tenu de se purifier l'âme, par la confession et la communion, ce qui souligne aussi le caractère rédempteur de la maladie et de la douleur. De plus, corps et esprit étant intimement liés selon les conceptions médicales de l'époque, on estime qu'une purification de l'âme ne peut être que bénéfique au physique. Le corps n'est pas pour autant oublié: les patients sont parfois lavés, avant de recevoir un «uniforme»[3] et de rejoindre leur lit. Lit dans lequel, d'ailleurs, le malade n'est généralement pas seul: deux ou trois personnes se retrouvent souvent sur la même paillasse. Rien de choquant là-dedans... À une époque où la contagion était encore mal comprise et où l'on avait l'habitude de dormir à plusieurs, sauf chez les nantis, ce système avait l'avantage de maintenir les patients au chaud. La salle des malades, mixte, sert à la fois de salle d'opération, de lieu de vie des patients, ainsi que de réfectoire.

De leur côté, les moines ou moniales en charge des patients sont théoriquement tenus de s'occuper des «patients» comme s'il s'agissait du Christ en personne... Ils sont donc chargés de les veiller nuit et jour, de les nourrir et de subvenir, dans la mesure du possible, à leurs besoins. Un soin constant qui limite évidemment la capacité de l'hôpital médiéval: sauf exceptions, à peine une dizaine de personnes y est traitée. Il existe le plus souvent un moine ou une moniale versé dans l'art apothicaire ou médical, ainsi qu'un potager d'herbes médicinales, mais guère plus: on fait appel à l'un des chirurgiens-barbiers de la ville pour venir pratiquer toutes les opérations, saignées et autres lavements. ■

Vue de l'hospice St. Jean, à Luxembourg, tel qu'il se présentait en 1602.

REFERENCES
(1) Le terme «villa» renvoie ici à la villa romaine d'Echternach (voir Semper 15): il ne s'agit pas d'une simple bâtisse, mais bien d'une propriété relativement étendue. À noter que le monastère bénédictin dont nous parlons ici, probablement de taille très réduite, est à différencier de l'abbaye d'Echternach, qui fut fondée par Saint Willibrord lui-même.
(2) Il est à noter que le territoire du duché de Luxembourg était bien plus étendu à l'époque qu'il ne l'est aujourd'hui. Pour plus de clarté, nous ne parlerons pourtant pas ici des institutions aujourd'hui situées hors frontières, telles que celles d'Houffalize (1216) ou encore Arrancy.
(3) Souvent une tunique et un bonnet de nuit. L'objectif principal n'était pas tant de maintenir une idée d'égalité que d'empêcher la propagation des poux et autres vermines, qui grouillaient souvent sur les oripeaux des indigents !

L'INSPIRATION DES CROISADES

Si l'essor des hôpitaux médiévaux, à partir du XIe siècle, est à mettre en partie sur le compte de la croissance démographique urbaine, il est aussi dû aux croisades... En terre musulmane, les croisés croiseront en effet, à plusieurs reprises, d'importantes institutions hospitalières, attenantes à des mosquées. Une fois revenus chez eux, les chevaliers chrétiens – et les ecclésiastiques qui les accompagnent – importeront l'idée. Notable différence: la qualité des soins prodigués restera longtemps bien meilleure chez les musulmans, qui n'hésitent pas à isoler les malades contagieux, ni à spécialiser certains établissements dans des domaines aussi pointus que l'ophtalmologie, pour ne citer qu'un exemple.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT Zerpex® 125 mg comprimés **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** 1 comprimé de Zerpex® contient 125 mg de brivudine. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé. Comprimés blancs ou blanchâtres, discoïdes, à bords biseautés. **4. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Traitement précoce du zona aigu chez les adultes immunocompétents. **4.2 Posologie et mode d'administration** Les adultes prendront un comprimé de Zerpex® une fois par jour pendant 7 jours. On débutera le traitement dès que possible, de préférence dans les 72 heures de l'apparition des premières manifestations cutanées (généralement apparition d'une éruption) ou 48 heures après l'apparition de la première vésicule. Les comprimés doivent être pris plus ou moins au même moment chaque jour. Il est conseillé au patient de consulter son médecin, si les symptômes persistent ou s'aggravent après les 7 jours de traitement. Le produit est indiqué pour une utilisation à court terme. Ce traitement réduit en outre le risque de développer une névralgie post-herpétique chez les patients âgées de plus de 50 ans à la posologie usuelle mentionnée ci-dessus (1 comprimé de Zerpex® une fois par jour pendant 7 jours). Après un premier cycle de traitement (7 jours), il ne faudra pas initier un second cycle. Patients âgés Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients de plus de 65 ans. *Patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale* Des modifications significatives de l'exposition systémique à la brivudine n'ont pas été observées à la suite d'une insuffisance rénale ou hépatique. Dès lors, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère ni chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère (voir aussi la rubrique 5.2). **4.3 Contre-indications** Zerpex® ne doit pas être administré en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. *Patients sous chimiothérapie anti-cancéreuse* L'utilisation de Zerpex® est contre-indiquée chez les patients sous chimiothérapie anti-cancéreuse, particulièrement s'ils sont traités avec le 5-fluoro-uracile (5-FU) y compris sous formes topiques, ses prodrogues (p.ex. capecitabine, floxuridine, tegafur) et les associations médicamenteuses contenant ces substances actives ou les autres 5-fluoro-pyrimidines (voir également la rubrique 4.4 et 4.5). *Patients immunodéprimés* L'utilisation de Zerpex® est contre-indiquée chez les patients immunodéprimés tels que ceux recevant une chimiothérapie anti-cancéreuse, un traitement immunosuppresseur ou un traitement avec la flucytosine pour traiter une mycose systémique sévère. *Enfants* La sécurité et l'efficacité de Zerpex® n'ont pas été suffisamment établies chez l'enfant, dès lors son utilisation est contre-indiquée. *Grossesse et allaitement* Zerpex® est contre-indiqué pendant la grossesse ou l'allaitement (voir rubrique 4.6). **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Zerpex® et le 5-fluoro-uracile, y compris sous formes topiques ou ses prodrogues (p.ex. la capecitabine, la floxuridine, le tegafur) ou des associations médicamenteuses contenant ces substances actives et d'autres 5-fluoro-pyrimidines (p.ex. la flucytosine) ne doivent pas être administrés concomitamment, et un intervalle de temps minimum de 4 semaines doit être observé avant d'instaurer le traitement par des médicaments du groupe des 5-fluoro-pyrimidines. Comme précaution supplémentaire, l'activité de l'enzyme DPD doit être suivie avant d'instaurer tout traitement par des 5-fluoro-pyrimidines chez des patients qui ont récemment reçu du Zerpex®.** Zerpex® ne doit pas être utilisé si les manifestations cutanées sont déjà totalement développées. Zerpex® sera utilisé avec prudence chez les patients atteints d'affections hépatiques prolifératives telles qu'une hépatite. Vu la présence de lactose parmi les excipients, les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, une déficience en Lapp lactase ou une malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament. **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** Contre-indication d'utilisation concomitante avec le 5-fluoro-uracile (en ce y compris ses préparations topiques et ses prodrogues, p.ex. la capecitabine, la floxuridine, le tegafur) ou d'autres 5-fluoro-pyrimidines telle que la flucytosine. Cette interaction, qui mène à une toxicité augmentée des fluoro-pyrimidines, est potentiellement mortelle. La brivudine, via son principal métabolite, le bromovinyl uracile (BVU), inhibe de manière irréversible la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), une enzyme qui règle tant le métabolisme des nucléosides naturels (p.ex. thymidine) que celui des médicaments à structure pyrimidine tel que le 5-fluoro-uracile (5-FU). L'inhibition de l'enzyme entraîne une surexposition et une toxicité accrue du 5-FU. Il a été prouvé cliniquement que, chez des adultes en bonne santé recevant une cure thérapeutique de Zerpex® (125 mg une fois par jour pendant 7 jours), l'enzyme DPD retrouvait son activité fonctionnelle complète 18 jours après la dernière dose. Zerpex® et le 5-fluoro-uracile ou d'autres 5-fluoro-pyrimidines tels que la capecitabine, la floxuridine, la flucytosine, le tegafur (ou des associations médicamenteuses contenant ces substances actives) ou la flucytosine ne doivent pas être administrés concomitamment, et un intervalle de temps minimum de 4 semaines doit être observé avant d'instaurer le traitement par des médicaments du groupe des 5-fluoro-pyrimidines. Comme précaution supplémentaire, l'activité de l'enzyme DPD doit être suivie avant d'instaurer tout traitement par des 5-fluoro-pyrimidines chez des patients qui ont récemment reçu du Zerpex®. En cas d'administration accidentelle de 5-FU et de médicaments apparentés à des patients traités par Zerpex®, il faut arrêter les deux médicaments et prendre des mesures drastiques pour réduire la toxicité du 5-FU. L'hospitalisation rapide est recommandée, et toutes les mesures destinées à prévenir les infections systémiques et la déshydratation seront prises. Les signes de toxicité du 5-FU comprennent nausées, vomissements, diarrhée, et dans des cas sévères, stomatite, neutropénie et dépression de la moelle osseuse. **Autres informations** Aucun potentiel d'induction ou d'inhibition du système d'enzymes hépatiques P450 n'a été démontré. La prise de nourriture n'affecte pas significativement l'absorption de la brivudine. **4.6 Grossesse et allaitement** Zerpex® est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement. Les études animales n'ont pas montré d'effets embryotoxiques ou tératogènes. Les effets foetotoxiques n'ont été observés qu'à doses élevées. Cependant, la sécurité de Zerpex® au cours de la grossesse humaine n'a pas été établie. Les études animales ont montré que la brivudine et son principal métabolite, le bromovinyl uracile (BVU) passaient dans le lait. **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** Il n'existe pas d'études concernant l'effet de ce médicament sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à manipuler des machines. Lors de la conduite d'un véhicule ou de la manipulation de machines ou d'un travail en équilibre instable, il faut tenir compte que des vertiges et de la somnolence ont été rapportés dans de rares cas. **4.8 Effets indésirables** La brivudine a été administrée à plus de 3900 patients dans des études cliniques. Le seul effet secondaire potentiel fréquent fut l'apparition de nausées (2,1%). L'incidence et le type d'effets secondaires potentiels correspondaient à ceux connus pour d'autres agents antiviraux nucléosidiques appartenant à la même classe. Les effets secondaires potentiels liés à la brivudine ont été réversibles et généralement d'intensité légère à modérée. Le tableau ci-dessous énumère les effets secondaires potentiels par système et par ordre décroissant d'incidence. Système Fréquents (1-10%) Troubles gastro-intestinaux, Nausées; Peu fréquents (0,1-1%) Troubles hématologiques et lymphatiques, Granulocytopénie, éosinophilie, anémie, lymphocytose, monocytose; Troubles métaboliques et nutritionnels, Anorexie; Troubles psychiatriques, Insomnie; Troubles neurologiques, Céphalées, étourdissements, vertiges, somnolence; Troubles gastro-intestinaux, Dyspepsie, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, flatulence, constipation; Troubles hépatobiliaires, Stéatose, augmentation des enzymes hépatiques, hépatite; Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés, Réactions allergiques (prurit, éruption érythémateuse, augmentation de la sudation); Troubles généraux, Asthénie, fatigue. **4.9 Surdosage** On n'a rapporté jusqu'à présent aucun cas de surdosage aigu avec Zerpe®. Après un surdosage voulu ou accidentel, un traitement approprié symptomatique et de préservation des fonctions vitales sera instauré. **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1 Propriétés pharmacodynamiques** Classe pharmacothérapeutique: Anti-viral Code ATC: J05AB15 La brivudine, le principe actif de Zerpex®, est un des plus puissants analogues des nucléosides inhibant la réplication du virus varicelle-zona (VZV). Les souches cliniques de VZV sont particulièrement sensibles. Dans des cellules infectées par des virus, la brivudine subit une série de phosphorylations séquentielles donnant lieu à la formation de triphosphate de brivudine, qui est responsable de l'inhibition de la réplication virale. La conversion intracellulaire de la brivudine en dérivés phosphorylés est catalysée par des enzymes codées par le virus, essentiellement la thymidine kinase. La phosphorylation n'a lieu que dans les cellules infectées, ce qui explique la grande sélectivité de la brivudine vis-à-vis des cibles virales. Le triphosphate de brivudine, une fois formé dans des cellules infectées par les virus, persiste dans ces cellules pendant plus de 10 heures et interagit avec la polymérase de l'ADN viral. Cette interaction est responsable de la puissante inhibition de la réplication virale. Le mécanisme de résistance est basé sur la déficience de l'enzyme virale thymidine kinase (TK). Cependant, dans le contexte clinique, les prérequis pour la résistance sont le traitement antiviral chronique et l'immunodéficience du patient, deux situations peu probables pour les indications et posologies recommandées. La concentration de brivudine capable d'inhiber in vitro la réplication virale (IC_{50}) correspond à 0,001 µg/ml (extrêmes 0,0003 – 0,003 µg/ml). Dès lors, la brivudine est approximativement 200 à 1000 fois plus puissante que l'aciclovir et le penciclovir sur le plan de l'inhibition in vitro de la réplication du VZV. Les concentrations plasmatiques maximales (C_{ssmax}) de brivudine chez l'homme recevant les doses prévues (125 mg une fois par jour) sont de 1,7 µg/ml (c'est-à-dire 1000 fois l'IC_{50} "in vitro"), et décroissent vers la concentration minimale (C_{ssmin}) de 0,06 µg/ml (c'est-à-dire au moins 60 fois la IC_{50}). Le début de l'action de la brivudine est très rapide dans des conditions de croissance virale floride, atteignant 50 % d'inhibition de la réplication virale dans l'heure de l'exposition au médicament. La brivudine présente également une activité antivirale chez des animaux de laboratoire infectés par le virus simien (singes) ou le virus herpès simplex de type 1 (souris et cobayes). La brivudine agit sur le virus herpès simplex de type 1, mais n'a pas d'activité antivirale significative sur le virus herpès simplex de type 2. L'inhibition de la réplication virale est à la base de l'efficacité de Zerpex®, en accélérant la guérison des manifestations cutanées au stade précoce du zona chez les patients. La puissance antivirale élevée de la brivudine in vitro se reflète dans l'efficacité clinique supérieure observée depuis le début du traitement jusqu'à la dernière éruption vésiculeuse dans les études cliniques comparatives avec l'aciclovir: le temps moyen était réduit de 25% avec la brivudine (13,5 heures) par rapport à l'aciclovir (18 heures). En outre, le risque relatif de développer une névralgie post-herpétique (NPH) était réduit de 25% avec la brivudine (33% de tous les patients ont rapporté une NPH) par rapport à l'aciclovir (43% de tous les patients ont rapporté une NPH) chez les patients immunocompétents âgés de plus de 50 ans, qui ont été traités pour un zona. **5.2 Propriétés pharmacocinétiques** Absorption La brivudine est rapidement absorbée après la prise de Zerpex® par voie orale. La biodisponibilité de la brivudine est d'environ 30 % de la dose orale de Zerpex®, à cause d'un métabolisme de premier passage considérable. Le pic de concentration plasmatique moyen de brivudine après une dose orale de 125 mg de Zerpex® est de 1,7 µg/ml à l'état d'équilibre, et apparaît une heure après la prise. La nourriture retarde légèrement l'absorption de brivudine mais n'influence pas la quantité totale de médicament absorbée. **Distribution** La brivudine est distribuée de manière importante dans les tissus, comme l'indique son grand volume de distribution (75 l). La brivudine est liée de manière très importante aux protéines plasmatiques (⇢ 95 %). **Biotransformation** La brivudine est métabolisée rapidement et de façon importante par l'enzyme pyrimidine phosphorylase, qui clive le groupe sucre, donnant lieu à la formation de bromovinyl uracile (BVU), un métabolite dépourvu d'activité virustatique. Le BVU est le seul métabolite détecté dans le plasma humain, et son pic de concentration plasmatique excède d'un facteur deux celui de la substance mère. Le BVU est ensuite métabolisé en acide uracylacétique, principal métabolite polaire trouvé dans l'urine chez l'homme, mais indétectable dans le plasma. Elimination La brivudine est éliminée de manière efficace, la clairance corporelle totale étant de 240 ml/min. La demi-vie plasmatique terminale de la brivudine est d'environ 16 heures. La brivudine est éliminée par voie rénale (65 % de la dose administrée) essentiellement sous forme d'acide uracylacétique et de plusieurs composés plus polaires de type urée. La brivudine non-métabolisée représente moins de 1 % de la dose de Zerpex® excrétée dans les urines. Les paramètres cinétiques du BVU, en termes de demi-vie terminale et de clairance sont du même ordre de grandeur que ceux de la substance mère. **Linéarité/non-linéarité** On a observé une cinétique linéaire dans l'éventail de doses de 31,25 à 125 mg. Les conditions de l'état d'équilibre de brivudine sont atteintes après 5 jours de prise quotidienne de Zerpex®, sans indication d'accumulation ultérieure. Les principaux paramètres cinétiques (AUC, C_{max} et demi-vie plasmatique terminale) de la brivudine mesurés chez les sujets âgés ainsi que chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine respectivement de 26 à 50 ml/min/1,73 m² de surface corporelle et ⇠ 25 ml/min/1,73 m² de surface corporelle), et chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère (classes Child-Pugh A-B) sont comparables à ceux retrouvés chez les sujets témoins et, dès lors, il n'est pas nécessaire dans ces cas d'adapter la dose. **5.3 Données de sécurité préclinique** Sur base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité, de potentiel carcinogène et de toxicité reproductive, les données précliniques n'ont pas révélé de risque particulier pour l'utilisation à court terme dans l'espèce humaine. Les effets précliniques pour la toxicité aiguë et chronique ont été observés dans les études à court terme, à des taux considérés comme suffisamment excessifs par rapport à l'exposition maximale chez l'homme. Les données recueillies à partir d'études animales à long terme, pour des taux médicamenteux quotidiens proches des doses utilisées en clinique, sont considérés comme n'ayant pas de signification pour le traitement à court terme dans l'espèce humaine. Le foie était l'organe cible pour la toxicité dans toutes les espèces utilisées dans les études précliniques. **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1 Liste des excipients** Cellulose microcristalline, lactose monohydraté, povidone K 24-27, stéarate de magnésium. **6.2 Incompatibilités** Sans objet. **6.3 Durée de conservation** 3 ans. **6.4 Précautions particulières de conservation** Conserver le blister dans l'emballage extérieur. **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur** a) Nature de l'emballage Blister consistant en un film opaque rigide de PVC et un feuillet d'aluminium. b) Contenu de l'emballage Emballage original de 7 comprimés. Emballage clinique de 35 (5 x 7) comprimés. Emballage échantillon de 1 comprimé. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **6.6 Précautions particulières d'élimination** Pas d'exigences particulières. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Laboratori Guidotti S.p.A. Via Livornese 897 I-56010 Pisa (La Vettola) **8. NUMERO(S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** BE236957 **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation: 27 mai 2002 Date de renouvellement de l'autorisation: **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE – APPROBATION DU TEXTE** 03/2009

Luxembourg
P.P. 7 Co : 82,79€

Zerpex®
BRIVUDIN

Nouvelle approche thérapeutique du zona et des douleurs post-zostériennes

MENARINI

Mise en garde spéciale et précautions particulières d'emploi

Zerpex® et le 5-fluoro-uracile, y compris sous formes topiques ou ses prodrogues (p.ex.la capecitabine, la floxuridine, le tegafur) ou des associations médicamenteuses contenant ces substances actives et d'autres 5-fluoro-pyrimidines (p.ex. la flucytosine) ne doivent pas être administrés concomitamment, et un intervalle de temps minimum de 4 semaines doit être observé avant d'instaurer le traitement par des médicaments du groupe des 5-fluoro-pyrimidines. Comme précaution supplémentaire, l'activité de l'enzyme DPD doit être suivie avant d'instaurer tout traitement par des 5-fluoro-pyrimidines chez des patients qui ont récemment reçu du Zerpex®.

Une visite guidée de la recherche clinique

La recherche clinique: des enjeux multiples

La recherche clinique est une activité médicale visant à améliorer la connaissance soit d'une maladie soit d'une thérapeutique. En pharmacologie, la recherche clinique est dominée par les études du médicament administré à l'homme, dans le cadre des essais cliniques.

Chronologiquement, les essais cliniques se déroulent après les études de pharmacologie expérimentale, qui se déroulent en laboratoire (stades précliniques). Les études chez l'homme obéissent à:

- une technique (méthodologie des essais cliniques, *voir illustration «Le parcours d'une étude clinique»),*
- une législation (Directive Européenne et Règlement grand-ducal, voir *«Références et liens utiles»)*
- une éthique (Déclaration d'Helsinki, voir *«Références et liens utiles»).*

«Primum non nocere»

Fidèle à la devise des médecins «*Primun non nocere* (avant tout ne pas nuire)», la recherche clinique est conduite avec le souci premier de la protection des patients qui, après avoir été clairement informés par le médecin, sont appelés à donner, s'ils l'acceptent, leur consentement pour participer à l'essai.

Avant de démarrer une étude il faut l'autorisation d'un comité d'éthique et des autorités compétentes. Au Luxembourg, c'est le Comité National d'Ethique de Recherche ou CNER, qui assure la protection des patients qui participent à la recherche clinique.

Dans ses avis, le CNER se laisse guider par les principes éthiques de la Déclaration de Helsinki, les recommandations de bonne pratique clinique (ICH GCP) ainsi que le règlement grand-ducal sur les essais cliniques de médicaments à usage humain (voir encadré «*Références et liens utiles*»).

L'autorité compétente au Luxembourg est la Direction de la Santé au Ministère de la Santé. Dans le cadre des essais cliniques, la Division de la Pharmacie et des Médicaments (DPM) est aussi chargée de l'échange d'information et de la notification d'effets/évènements indésirables et de la maintenance de la banque européenne des données des études cliniques (Eudra CT clinical trials data bank).

Les phases de la recherche clinique

Phase 1: Tolérance ou innocuité
Des quantités croissantes de la molécule à tester sont administrées à des volontaires sains, sous surveillance étroite. Cette phase permet d'évaluer les grandes lignes du profil de tolérance du produit et de son activité pharmacologique.

Phase 2: Efficacité du produit sur de petites populations et recherche de dose
Cette phase se déroule chez un petit nombre de patients hospitalisés. Il s'agit ici de vérifier que le rapport bénéfice/risque est favorable, et au moins équivalent au traitement existant et n'entraîne pas des effets secondaires importants. La dose optimale, c'est-à-dire celle pour laquelle l'effet thérapeutique est le meilleur pour le moins d'effets secondaires, est établie.

Phase 3: Études «pivot»
Dans les conditions aussi proches que possible des conditions habituelles d'utilisation des traitements, le rapport efficacité-tolérance est vérifié sur un grand groupe de malades. Précautions d'emploi et risques d'interactions avec d'autres produits sont identifiés. Les essais peuvent couvrir plusieurs centaines à plusieurs milliers de patients.

A rajouter une **phase 4, après l'obtention de l'AMM** (AMM: autorisation de mise sur le marché), qui se déroule tout au long de la vie du médicament.

GLOSSAIRE

Attaché (ou assistant) de recherche clinique (ARC): personne mandatée par le promoteur et chargée du suivi d'une étude: aide logistique, réglementaire et contrôle de la qualité des données.

Brochure Investigateur: ensemble de données comportant toutes les informations pertinentes connues avant le début d'un essai clinique: les données chimiques, pharmaceutiques, toxicologiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez les animaux et les résultats d'essais menés chez l'homme antérieurement. La brochure doit contenir suffisamment d'informations pour justifier le type, la taille et la durée de l'essai proposé. Les informations doivent être mises à jour durant l'essai en fonction d'éventuelles données nouvelles.

Centre investigateur ou site d'étude: lieu de l'étude où sont recrutés les participants. Il peut s'agir d'un établissement hospitalier public ou privé, d'un cabinet médical, etc.

CRF (Case Report Form): cahier d'observation qui reprend toutes les données collectées pour chaque personne participant à l'étude. Les données peuvent être enregistrées sur un CRF papier ou sur un CRF électronique.

Design d'étude: c'est le schéma ou plan d'étude qui se doit d'être le plus pragmatique possible tout en permettant une interprétation des résultats avec un niveau de preuves suffisant. Différents schémas d'étude sont possibles comme entre autres l'essai randomisé en groupes parallèles ou la cohorte non randomisée avec groupe témoin.

Formulaire de consentement éclairé: document qui décrit les droits des participants de la recherche clinique et qui comprend des détails à propos de l'étude, tels que son objectif, sa durée, les examens et procédures médicales qui seront réalisés ainsi que les coordonnées du personnel médical impliqué. Les risques et bénéfices potentiels liés à la participation sont également expliqués. Le participant peut dès lors décider de signer ce document mais conserve le droit de retirer son consentement à tout moment sans que cela n'ait un quelconque impact sur la façon dont il continuerait à être pris en charge par son médecin.

Good Clinical Practice Guidelines (ICH GCP): recommandations de bonne pratique clinique. Ensemble de dispositions à mettre en place pour assurer à des études cliniques la qualité et l'authenticité de leurs données scientifiques d'une part, et le respect de l'éthique d'autre part.

Infirmier(ère) d'étude ou Study Nurse: personne qui réalise les prestations demandées dans le protocole de l'étude et plus particulièrement des actes cliniques.

Investigateur: médecin qui dirige et surveille la réalisation de l'essai clinique.

Monitoring: suivi du bon déroulement d'une étude, conformément au protocole, aux éventuels amendements, aux GCP et aux dispositions législatives et réglementaires. Comporte notamment: • la vérification du recueil complet de données lisibles, cohérentes, conformes aux documents sources. • la vérification des consentements éclairés et du dossier investigateur (ensemble des documents se rapportant à l'étude et conservés par l'investigateur). • le suivi des événements indésirables graves (survenue, procédures de déclaration).

Le parcours d'une étude clinique

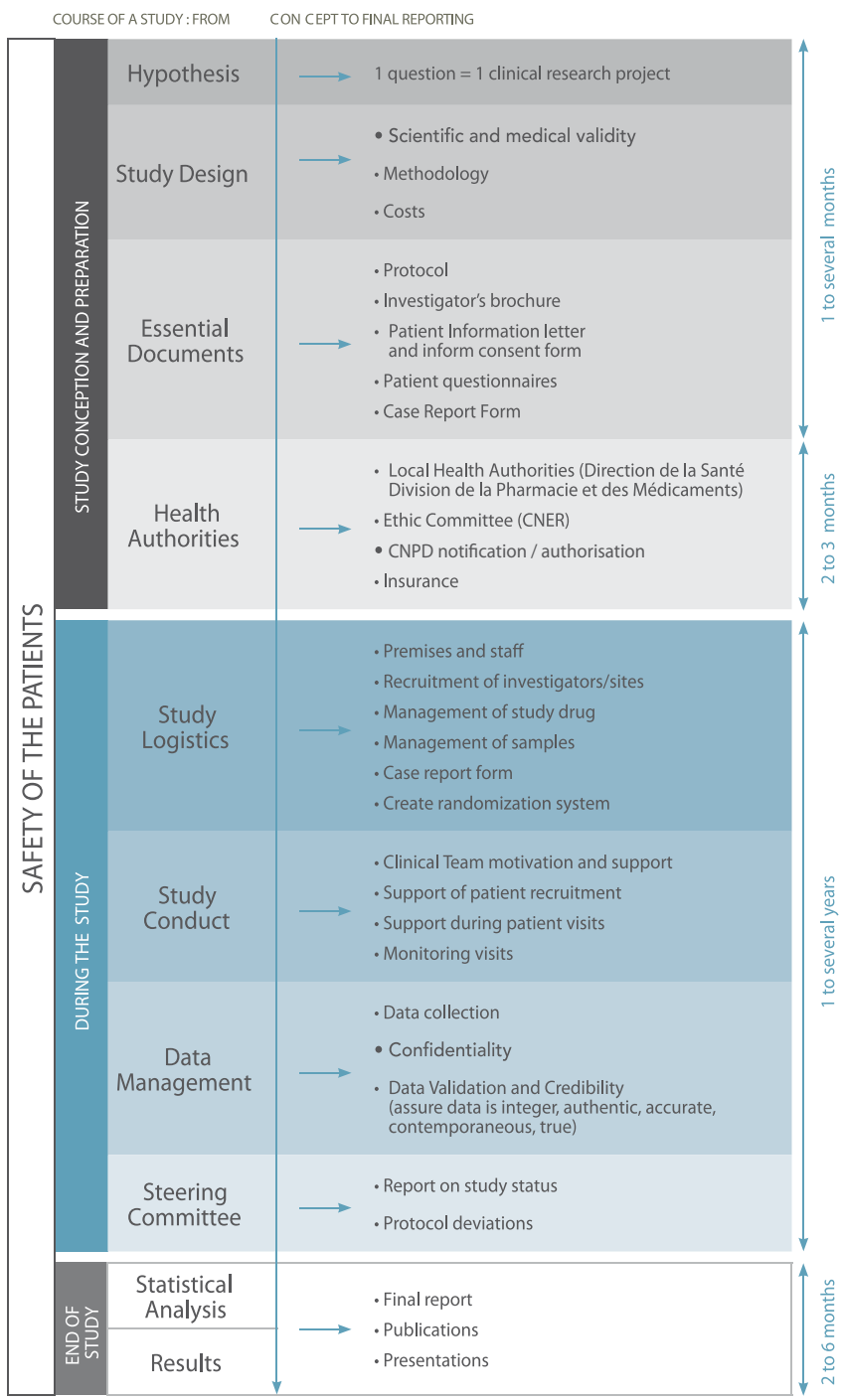
La réalisation d'une étude clinique est un processus long et complexe nécessitant des ressources et des compétences diverses qui peut se dérouler entre autres en milieu hospitalier, en médecine ambulatoire ou bien au sein d'unités de recherche clinique. Au Luxembourg, le Centre d'Investigation et d'Epidémiologie Clinique (CIEC) qui fait partie du Centre de Recherche Public Santé est une structure qui permet d'assurer le suivi de toutes les étapes de la recherche clinique (voir *illustration «Le parcours d'une étude clinique»*).

Dans la première phase de conception et de planification, il est essentiel de se poser la question de la pertinence de la recherche et de bien formuler la question scientifique à poser à travers l'élaboration de l'hypothèse de recherche.

Ceci aura un impact sur le design de l'étude, c'est-à-dire sur le schéma d'étude. La façon dont on va comparer diverses interventions (p.ex. traitement A versus traitement B) permettra de mettre en évidence les différences entre groupes tout en permettant l'interprétation des résultats avec un niveau de preuves suffisant.

Ces éléments seront décrits dans le protocole, un des documents essentiels à soumettre aux autorités compétentes (Direction de la Santé, CNER, CNPD). La bonne information de l'investigateur et de son patient sera assurée par la mise à disposition de la Brochure Investigateur, la lettre d'information au patient.

Dès que l'autorisation est accordée de démarrer l'étude, il faut alors mettre en place toute la logistique: conventions, formation du personnel et des équipes soignantes, initiation des activités dans les sites d'étude, gestion de la pharmacie pour la délivrance du médicament de l'étude, planification des visites et examens à réaliser, et collecte des données médicales dans le CRF. L'assurance qualité, le respect des recommandations GCP, et la surveillance et notification d'effets/évènements indésirables sont des activités essentielles pour les attachés de recherche clinique, les infirmiers (ères) d'étude ainsi que pour tout le personnel impliqué dans l'étude clinique en cours.
Lorsque l'étude est terminée et que toutes les données collectées ont été vérifiées, le rapport statistique servira à l'interprétation clinique et sera suivi par le plan de publication et de dissémination des résultats. ■



RÉFÉRENCES ET LIENS UTILES

INTERNATIONAL

- Directive européenne sur les études cliniques: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_en.pdf
- Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains - Déclaration d'Helsinki: http://www.wma.net/fr/30publications/10policies/b3/17c_fr.pdf
- Recommandations de Bonne Pratique Clinique – ICH GCP guidelines: http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf
- Registre recensant les études cliniques au niveau mondial: http://clinicaltrials.gov/ct2/home

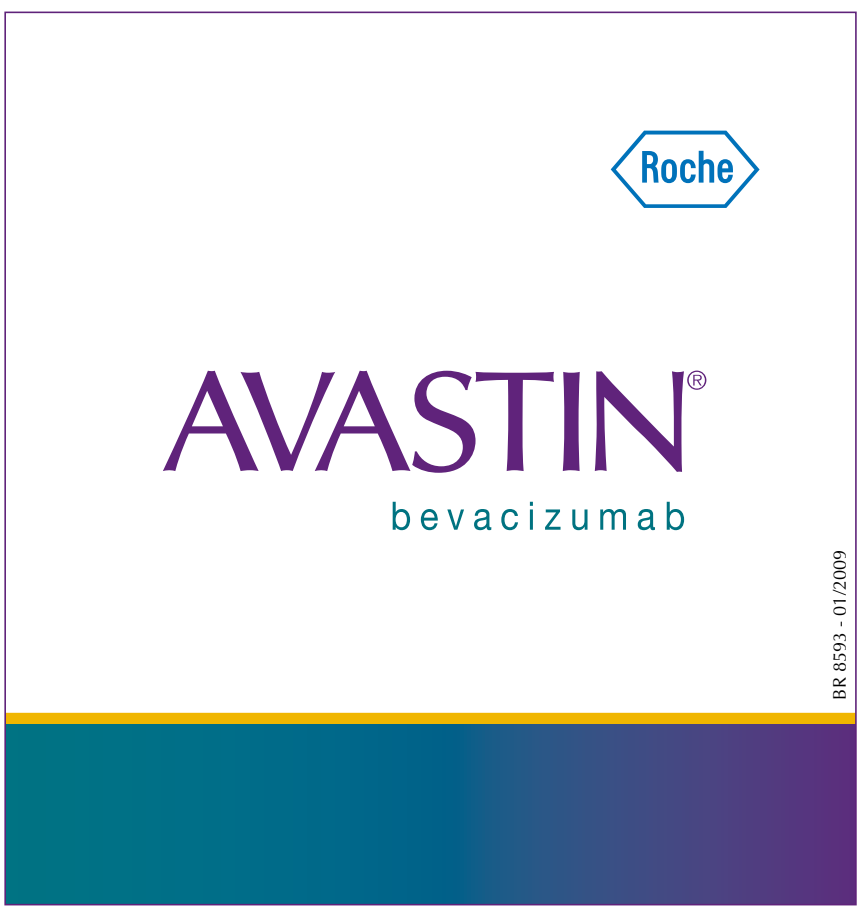
LUXEMBOURG

- Règlement grand-ducal relatif à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain: http://www.legilux.public.lu/leg/a/archives/2005/0084/a084.pdf http://www.legilux.public.lu/leg/a/archives/2007/0011/a011.pdf
- Protection des personnes à l'égard du traitement des données à caractère personnel: http://www.legilux.public.lu/leg/a/archives/2002/0091/a091.pdf http://www.legilux.public.lu/leg/a/archives/2007/0131/a131.pdf
- Comité National d'Ethique de Recherche: www.cner-lu
- Commission Nationale pour la Protection des Données: www.cnpd.public.lu
- Direction de la Santé : http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/mise-marche-medic-humain/essais-cliniques/index.html
- Centre d'Investigation et d'Epidémiologie Clinique – CRP-Santé : http://www.crp-sante.lu/en/Competences-centers/Clinical-and-Epidemiological-Investigation-Center-CIEC

GLOSSAIRE

Promoteur: le promoteur prend l'initiative (gestion, financement) de la recherche clinique. Il peut s'agir d'une entreprise du médicament, d'un centre de recherche publique, d'un établissement de soins.

Protocole: document dans lequel sont décrits les objectifs, la conception, la méthodologie, les remarques d'ordre statistique et les diverses étapes d'un essai. Le protocole fournit d'ordinaire le contexte et la raison d'être de l'essai, mais ces renseignements peuvent être fournis dans d'autres documents cités dans le protocole.



IN MEMORIAM
Dr Bruno Pornel

C'est avec une profonde émotion que nous avons appris le décès cet été, dans des circonstances tragiques, du Docteur Bruno Pornel.
Fondateur du Brussels Menopause Center, cheville ouvrière de la Belgian Menopause Society, membre de longue date de l'International et de la North American Menopause Society, le Dr Pornel avait encore séduit le public luxembourgeois comme président du récent symposium international de la Société Luxembourgeoise d'Andropause et de Ménopause.
Appréciant particulièrement l'état d'esprit des confrères luxembourgeois, le Dr Pornel avait eu l'occasion de partager avec nous son projet, né sous l'impulsion du Dr Tabouring, de mettre sur pied avec l'AEPU un cycle de formation en women's health.
La rédaction de *Semper Luxembourg* tient à exprimer ses plus sincères condoléances à la famille et aux proches du Docteur Pornel.

Dr Eric Mertens

DOSSIER
Cardio

Nous abordions le sujet dans notre numéro de juin: les différences entre les sexes restent un enjeu en cardiologie. Même si les choses changent lentement.

26 Différences entre les sexes

31 Le syndrome de Kawasaki

34 Cellules souches et myocarde

Hypertension: la femme est presque l'égale de l'homme

Il reste des différences entre les deux sexes pour les résultats obtenus en matière d'hypertension mais ces différences s'estompent. Il en va de même pour la glycémie et le profil lipidique. Mais un autre constat s'impose: il y a encore beaucoup de pain sur la planche…

Dr Jean Andris

L'épidémiologie nous a montré que sur le plan cardiovasculaire, la femme ne courait pas les mêmes risques que l'homme. Considérée comme mieux protégée que son compagnon avant la ménopause, elle serait aussi menacée que lui, sinon plus, une fois que ses ovaires ne la soutiennent plus. Constate-t-on le même phénomène en ce qui concerne l'hypertension essentielle et ses répercussions sur la qualité de vie en rapport avec la santé ?

Bonne question

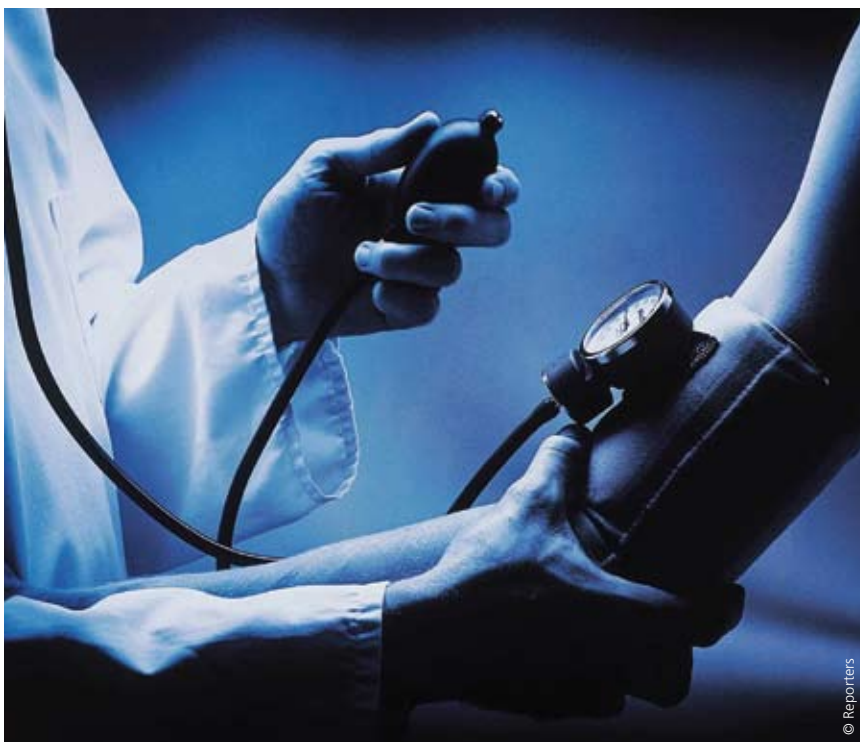
La question méritait d'être posée et Katsi *et al.* (Grèce) ont tenté d'y répondre. Ils ont recruté 154 personnes (78 hommes et 76 femmes) âgés en moyenne de près de 55 ans et dont la pression sanguine mesurée au cabinet s'élevait en moyenne à 152/92 mm Hg. Ces personnes souffraient donc d'hypertension de stade I ou II mais ne recevaient pas de traitement pour cette hypertension. Les deux groupes (hommes et femmes) ont été appariés pour l'âge, la pression au cabinet et le profil lipidique. La version nationale validée du *General Health Survey* questionnaire leur a été soumise. Pour simplifier la lecture des réponses, les huit sous-rubriques du questionnaire ont été regroupées en deux ensembles, l'un concernant la composante physique et l'autre concernant la composante

psychologique. Il est apparu que les femmes attribuaient des scores significativement plus faibles que les hommes à leur fonctionnement physique. Et l'analyse statistique a montré que ce déclin des capacités physiques (selon la perception des patientes) a montré qu'il est en corrélation avec l'âge.

Fragilité ?

De ce point de vue donc, les femmes âgées constituent un groupe plus vulnérable de personnes hypertendues. Reste à savoir comment cela se traduit en termes d'événements, de dommage des organes cibles et/ou de mortalité. Mais s'il s'avérait que les conséquences de l'hypertension sur ces critères sont plus lourdes pour ce groupe particulier, il faudra peut-être le considérer comme un groupe de patients hypertendus à haut risque. C'est en effet un groupe de patients que les guidelines de l'ESH, mises à jour en novembre dernier, prennent distinctement en considération et qui mérite aux yeux des experts une prise en charge spécifique plus agressive et pour lequel les valeurs cibles de la pression sanguin sont plus sévères que pour les autres groupes d'hypertendus.

Chez les femmes, un plus grand âge, un cholestérol total plus élevé et l'absence de recours au monitoring de la pression sanguine à domicile étaient des prédicteurs d'une pression systolique plus élevée


© Reporters

Le contrôle de la pression sanguine ne touche pas une proportion suffisante de la population

Dr Louis Boisanté
Cardiologue

L'expert du mois

Le saviez-vous ?

Tous deux parisiens d'origine, le Docteur Louis Boisanté et son épouse – le Docteur Catherine Boisanté – ont quatre enfants âgés de 33 à 23 ans aux parcours divers : de la galerie d'art à l'événementiel de luxe, en passant par le design, les hautes études commerciales ou encore les projets de restauration immobilière.

...A LIRE EN PAGE 38

Votre partenaire en formation continue

Pfizer

Les femmes âgées constituent un groupe plus vulnérable de personnes hypertendues

Dans le même ordre d'idées, celui d'une différence entre hommes et femmes, on peut se demander avec Kantola *et al.* si la prise en charge de l'hypertension est la même pour les patients des deux sexes, que ce soit pour les chiffres tensionnels eux-mêmes ou pour la glycémie et le profil lipidique. Ils ont réalisé un questionnaire à l'intention de 357 hommes et 357 femmes répartis dans tout le pays (Finlande), qui avaient été vus par leur généraliste au cours d'une semaine donnée d'automne 2006. Ces personnes étaient âgées en moyenne d'une soixantaine d'années.

Ecart rétréci

Les résultats du questionnaire ont montré une pression systolique moyenne de 148,3 mm Hg pour les femmes et 146,5 pour les hommes mais la différence n'était pas significative. Pour la pression diastolique, par contre, la différence était significative et les chiffres étaient respectivement de 86,8 et 89 mm Hg. Mais les valeurs cibles étaient atteintes dans les mêmes proportions pour les femmes et pour les hommes: la seule chose que l'on puisse amèrement regretter est que dans un cas comme dans l'autre, on atteigne péniblement les 30 % de patients touchant au but.

Il n'y avait pas de différence non plus pour le taux d'HbA1c: 6,8 pour les femmes et 6,6 en moyenne pour les hommes. C'est au niveau du profil lipidique qu'on trouvait la plus grande différence entre les deux sexes. Le cholestérol total était à 5,17 mmol/L chez les femmes et 4,92 chez les hommes (p = 0,00005). Et si le LDL était sensiblement le même pour les deux groupes (2,94 vs 2,95 mmol/L), le HDL était significativement plus élevé chez les femmes (1,63 mmol/L vs 1,31; p = 0,0001). Et les triglycérides ne marquaient pas de différence.

Des prédicteurs

Chez les femmes, un plus grand âge, un cholestérol total plus élevé et l'absence de recours au monitoring de la pression sanguine à domicile étaient des prédicteurs d'une pression systolique plus élevée. Par contre c'était un plus jeune âge qui prédisait une diastolique plus haute chez les hommes, tandis que les femmes devaient être à la fois plus jeunes et diabétiques pour que l'on doive s'attendre à une pression diastolique plus forte. Mais quoi qu'il en soit, le contrôle de la pression sanguine ne touche pas une proportion suffisante de la population. Et si chez nous, une plus grande proportion des hypertendus sont sous contrôle, il reste encore du travail à faire pour amener les autres aux valeurs cibles et aussi pour détecter les hypertendus qui s'ignorent encore. ■

Références
Kantola I, Varis J, Savola H et al. Poor antihypertensive and hyperlipidemic control of both women and men in treated hypertensive patients in Finnish general practice. Poster PP.7.296
http//:www.esh2010.com (abstracts online).
Katsi V, Tsartsalis D, Kontoangelos K et al. Gender differences in essential hypertension : the dimension of health related quality of life. 20th European Meeting on Hypertension (Oslo, Norway, June 18-21, 2010), poster PP.7.295
http//:www.esh2010.com (abstracts online).

COZAAR®

losartan

LE SEUL SARTAN AVEC 4 INDICATIONS.

DIMINUTION DE PRIX: - 40%

SUR TOUS LES DOSAGES DE COZAAR, COZAAR PLUS ET COZAAR PLUS FORTE

Maintenant vous avez la valeur de
Cozaar, Cozaar Plus et Cozaar Plus Forte

AU PRIX MINIMAL

Avant de prescrire, veuillez consulter la notice scientifique ci-jointe.

® COZAAR, COZAAR PLUS (FORTE) are registered trademarks of E.I. du Pont de Nemours Company, Wilmington, DE, USA.

31-Aug-2011 CZR-2010-BE-2879-J

DENOMINATION DU MEDICAMENT: Cozaar 12,5 mg, Cozaar 50 mg, Cozaar 100 mg: comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Chaque comprimé de Cozaar contient 12,5 mg, 50 mg ou 100 mg de losartan potassique et. 25,25 mg, 25,5 mg ou 51,0 mg de lactose monohydraté. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Comprimés pelliculés. Indications thérapeutiques 1. Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes et les enfants et adolescents âgés de 6 à 16 ans. 2. Traitement de l'atteinte rénale chez les patients diabétiques de type 2, hypertendus, avec protéinurie ≥0,5 g/jour, dans le cadre d'un traitement antihypertenseur. 3. Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique (chez les patients de 60 ans et plus), lorsque le traitement par IEC est inadapté en raison d'une intolérance (en particulier, la toux) ou d'une contre-indication. Le losartan ne doit pas être utilisé en traitement de relais chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, stabilisés par un IEC. Les patients doivent avoir une fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤40% et doivent être cliniquement stabilisés et sous un traitement régulier pour l'insuffisance cardiaque chronique. 4. Réduction du risque d'accident vasculaire cérébral chez les patients hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme. Posologie et mode d'administration Les comprimés de losartan doivent être avalés avec un verre d'eau. Cozaar peut être pris au cours ou en-dehors des repas. Hypertension La posologie initiale et d'entretien habituelle est de 50 mg une fois par jour chez la plupart des patients. L'effet antihypertenseur maximal est atteint dans les 3 à 6 semaines suivant le début du traitement. Chez certains patients, l'augmentation de la posologie à 100 mg une fois par jour (le matin) peut permettre d'accroître l'efficacité thérapeutique. Cozaar peut être administré avec d'autres antihypertenseurs, particulièrement avec des diurétiques (hydrochlorothiazide par exemple). Patients diabétiques de type 2 hypertendus avec protéinurie ≥0,5 g/jour La posologie initiale habituelle est de 50 mg une fois par jour. En fonction de la réponse tensionnelle, la dose pourra être augmentée à 100 mg une fois par jour, un mois après le début du traitement. Cozaar peut être administré avec d'autres antihypertenseurs (diurétiques, inhibiteurs calciques, alpha- ou bêtabloquants et antihypertenseurs d'action centrale par exemple) ainsi qu'avec l'insuline et d'autres hypoglycémiants couramment utilisés (par exemple sulfamides hypoglycémiants, glitazones et inhibiteurs de la glucosidase). Insuffisance cardiaque La posologie initiale habituelle de Cozaar, chez les patients insuffisants cardiaques, est de 12,5 mg une fois par jour. La posologie sera généralement augmentée chaque semaine (à savoir 12,5 mg par jour, 25 mg par jour, 50 mg par jour) jusqu'à la dose d'entretien habituelle de 50 mg une fois par jour, si elle est tolérée par le patient. Réduction du risque d'accident vasculaire cérébral chez les patients hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme La posologie initiale habituelle est de 50 mg de Cozaar une fois par jour. Une faible dose d'hydrochlorothiazide sera ajoutée et/ou la dose de Cozaar sera augmentée à 100 mg une fois par jour en fonction de la réponse tensionnelle. Utilisation chez les patients présentant une hypovolémie Chez les patients présentant une hypovolémie (par exemple ceux recevant des diurétiques à fortes doses), il convient d'instaurer le traitement à la posologie de 25 mg une fois par jour. Utilisation chez les patients insuffisants rénaux et patients hémodialysés Aucune adaptation de la posologie initiale n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale et chez les patients hémodialysés. Utilisation chez les patients insuffisants hépatiques Une dose plus faible doit être envisagée chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance hépatique. Il n'y a pas d'expérience clinique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Le losartan est donc contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Utilisation chez les enfants et adolescents Les données concernant l'efficacité et la sécurité d'emploi du losartan dans le traitement de l'hypertension chez les enfants et adolescents de 6 à 16 ans sont limitées (voir rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques). Des données pharmacocinétiques limitées sont disponibles chez l'enfant hypertendu âgé de plus d'un mois (voir rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques). Chez les patients capables d'avaler des comprimés, la posologie recommandée est de 25 mg une fois par jour pour un poids corporel compris entre 20 et 50 kg. Dans des cas exceptionnels, la posologie pourra être augmentée jusqu'à une dose maximale de 50 mg une fois par jour. La posologie doit être adaptée en fonction de la réponse tensionnelle. Chez les patients de plus de 50 kg, la dose habituelle est de 50 mg une fois par jour. Dans des cas exceptionnels, la posologie peut être adaptée jusqu'à une dose maximale de 100 mg une fois par jour. Les doses supérieures à 1,4 mg/kg (ou supérieures à 100 mg) par jour n'ont pas été étudiées chez l'enfant et l'adolescent. Le losartan est déconseillé chez l'enfant de moins de 6 ans compte tenu de l'insuffisance de données dans cette tranche d'âge. Compte tenu de l'absence de données, le losartan ne doit pas être utilisé chez les enfants ayant un débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 ml/mn/1,73 m^2 Le losartan ne doit également pas être utilisé chez les enfants présentant une insuffisance hépatique. Utilisation chez les sujets âgés Une posologie initiale de 25 mg devra être envisagée chez les patients de plus de 75 ans bien qu'aucun ajustement posologique ne soit habituellement nécessaire chez ces patients. Contre-indications Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Deuxième et troisième trimestres de la grossesse. Allaitement. Insuffisance hépatique sévère. Effets indésirables La fréquence des effets indésirables répertoriés ci-dessous est définie selon la convention suivante: très fréquent (≥1/10); fréquent (≥1/100, <1/10); peu fréquent (≥1/1 000, <1/100); rare (≥1/10 000, <1/1 000); très rare (<1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans les études cliniques contrôlées menées dans l'hypertension essentielle, dans l'hypertension avec hypertrophie ventriculaire gauche, dans l'insuffisance cardiaque chronique ainsi que dans l'hypertension chez des patients diabétiques de type 2 présentant une néphropathie, les étourdissements ont été l'effet indésirable le plus fréquent. Hypertension Les événements indésirables suivants ont été rapportés dans les études cliniques contrôlées menées avec le losartan dans l'hypertension essentielle: Affections du système nerveux: Fréquent: étourdissements, vertiges. Peu fréquent: somnolence, céphalées, troubles du sommeil. Affections cardiaques: Peu fréquent: palpitations, angor. Affections vasculaires: Peu fréquent: hypotension orthostatique (en particulier chez les patients en déplétion intravasculaire, par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère ou traités par diurétiques à hautes doses), effets orthostatiques dose-dépendants, rash. Affections gastro-intestinales: Peu fréquent: douleurs abdominales, constipation persistante. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Peu fréquent: asthénie, fatigue, œdème. Hypertension avec hypertrophie ventriculaire gauche Les événements indésirables ci-dessous ont été rapportés dans une étude clinique contrôlée menée chez des patients hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche: Affections du système nerveux: Fréquent: étourdissements. Affections de l'oreille et du labyrinthe: Fréquent: vertiges. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Fréquent: asthénie/fatigue. Insuffisance cardiaque chronique Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans une étude clinique contrôlée menée chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque: Affections du système nerveux: Peu fréquent: étourdissements, céphalées. Rare: paresthésies. Affections cardiaques: Rare: syncope, fibrillation auriculaire, accident vasculaire cérébral. Affections vasculaires: Peu fréquent: hypotension y compris hypotension orthostatique. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Peu fréquent: dyspnée. Affections gastro-intestinales: Peu fréquent: diarrhées, nausées, vomissements. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Peu fréquent: urticaire, prurit, rash. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Peu fréquent: asthénie/fatigue. Hypertension et diabète de type 2 avec insuffisance rénale Dans une étude clinique contrôlée menée chez des patients diabétiques de type 2 avec protéinurie, les événements indésirables les plus fréquents, liés au losartan, sont les suivants: Affections du système nerveux: Fréquent: étourdissements. Affections vasculaires: Fréquent: hypotension. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Fréquent: asthénie/fatigue. Investigations: Fréquent: hypoglycémie, hyperkaliémie. Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec une plus grande fréquence chez les patients traités par losartan que chez ceux sous placebo: Affections hématologiques et du système lymphatique: Fréquence indéterminée: anémie. Affections cardiaques: Fréquence indéterminée: syncope, palpitations. Affections vasculaires: Fréquence indéterminée: hypotension orthostatique. Affections gastro-intestinales: Fréquence indéterminée: diarrhée. Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif: Fréquence indéterminée: douleur dorsale. Affections du rein et des voies urinaires: Fréquence indéterminée: infection des voies urinaires. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Fréquence indéterminée: syndrome pseudo-grippal. Depuis la mise sur le marché Les événements indésirables ci-dessous ont été rapportés depuis la mise sur le marché: Affections hématologiques et du système lymphatique: Fréquence indéterminée: anémie, thrombopénie. Affections du système immunitaire: Rare: hypersensibilité: réactions anaphylactiques, angio-œdème avec gonflement du larynx et de la glotte entraînant une obstruction des voies aériennes et/ou un œdème du visage, des lèvres, du pharynx et/ou de la langue. Certains de ces patients avaient des antécédents d'angio-œdème lié à l'administration d'autres médicaments, notamment des IEC; vascularite incluant un purpura rhumatoïde (Henoch-Schönlein). Affections du système nerveux: Fréquence indéterminée: migraine. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Fréquence indéterminée: toux. Affections gastro-intestinales: Fréquence indéterminée: diarrhée. Affections hépatobiliaires: Rare: hépatite. Fréquence indéterminée: anomalies de la fonction hépatique. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Fréquence indéterminée: urticaire, prurit, rash. Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif: Fréquence indéterminée: myalgies, arthralgies. Affections du rein: Des modifications de la fonction rénale, incluant une insuffisance rénale, dues à l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, ont été rapportées chez des patients à risque; ces modifications de la fonction rénale peuvent être réversibles à l'arrêt du traitement. Investigations: Dans les études cliniques contrôlées, des modifications cliniquement significatives des paramètres biologiques standards ont été rarement associées à l'administration de comprimés de losartan. Des élévations de l'ALAT sont survenues rarement et, en général, ont disparu à l'arrêt du traitement. Dans les études cliniques menées dans l'hypertension, 1,5% des patients ont développé une hyperkaliémie (taux de potassium sérique >5,5 mmol/l). Dans une étude clinique menée chez des patients diabétiques de type 2 présentant une néphropathie, une hyperkaliémie >5,5 mmol/l a été observée chez 9,9% des patients traités par le losartan (comprimés) et 3,4% des patients sous placebo. Des cas d'élévation de l'urémie, de la créatininémie et de la kaliémie ont été rapportés dans une étude clinique contrôlée menée chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque. Le profil des effets indésirables chez les patients pédiatriques semble être comparable à celui observé chez les adultes. Les données sont limitées dans cette population. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** Merck Sharp & Dohme BV, Chaussée de Waterloo 1135, 1180 Bruxelles , Belgique, Tél: +32 (0) 800 38 693, MSDBelgium_info@merck.com. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** Cozaar 12,5 mg: BE201144; Cozaar 50 mg: BE173074; Cozaar 100 mg: BE235627. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION:** COZAAR 12,5 mg: 22.02.1999/21.08.2006; COZAAR 50 mg: 30.01.1996/21.08.2006; COZAAR 100 mg: 15.04.2002/21.08.2006. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 16.11.2009. Mode de délivrance: sur prescription médicale.

DENOMINATION DU MEDICAMENT: Cozaar Plus 50 mg/12,5 mg, comprimés pelliculés. Cozaar Plus Forte 100 mg/25 mg, comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Cozaar Plus mg/12,5 mg contient 50 mg de losartan potassique et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide (HCTZ) comme substances actives. Cozaar Plus Forte 100 mg/25 mg contient 100 mg de losartan potassique et 25 mg d'hydrochlorothiazide (HCTZ) comme substances actives. Cozaar Plus 50 mg/12,5 mg contient 63,13 mg de lactose monohydraté. Cozaar Plus Forte 100 mg/25 mg contient 126,26 mg de lactose monohydraté. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Comprimés pelliculés. Indications thérapeutiques Cozaar Plus (Forte) est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le losartan ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie. Posologie et mode d'administration Cozaar Plus (Forte) peut être administré avec d'autres antihypertenseurs. Cozaar Plus (Forte) doit être avalé avec un verre d'eau. Cozaar Plus (Forte) peut être pris au cours ou en-dehors des repas. Hypertension: Le losartan/hydrochlorothiazide ne doit pas être administré en traitement initial, mais chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le losartan ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie. Il est recommandé d'augmenter progressivement la dose de chaque composant individuel (losartan et hydrochlorothiazide). Si la clinique le justifie, le relais direct de la monothérapie à l'association fixe peut être envisagé chez les patients ne présentant pas une réponse tensionnelle suffisante. La posologie habituelle en traitement d'entretien est de un comprimé de Cozaar Plus 50 mg/12,5 mg (50 mg de losartan/12,5 mg d'hydrochlorothiazide) une fois par jour. En cas de réponse insuffisante à Cozaar Plus 50 mg/12,5 mg, la posologie peut être augmentée à un comprimé de Cozaar Plus Forte 100 mg/25 mg (100 mg de losartan/25 mg d'hydrochlorothiazide) une fois par jour. La dose maximale est de un comprimé de Cozaar Plus Forte 100 mg/25 mg une fois par jour. En général, l'effet antihypertenseur est atteint dans les 3 à 4 semaines suivant le début du traitement. Utilisation chez les patients insuffisants rénaux et patients hémodialysés: Aucune adaptation de la posologie initiale n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine: 30 à 50 ml/mn). Les comprimés de losartan/hydrochlorothiazide ne doivent pas être utilisés chez les patients hémodialysés. Les comprimés de losartan/HCTZ ne doivent absolument pas être utilisés chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/mn) Utilisation chez les patients présentant une hypovolémie: L'hypovolémie et/ou l'hyponatrémie doivent être corrigées avant le début du traitement par losartan/HCTZ sous forme de comprimés. Utilisation chez les patients insuffisants hépatiques: L'administration de losartan/HCTZ est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Utilisation chez les sujets âgés: En général, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients âgés. Utilisation chez les enfants et adolescents (en dessous de 18 ans): Il n'y a pas d'expérience chez les enfants et adolescents. Le losartan/HCTZ ne doit donc pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent. Contre-indications Hypersensibilité au losartan, aux dérivés sulfamidés (tels que l'hydrochlorothiazide) ou à l'un des excipients. Hypokaliémie ou hypocalcémie résistante au traitement. Insuffisance hépatique sévère, cholestase et troubles obstructifs biliaires Hyponatrémie réfractaire. Hyperuricémie symptomatique/goutte. 2ème et 3ème trimestres de la grossesse. Allaitement. Insuffisance rénale sévère (c'est-à-dire clairance de la créatinine <30 ml/mn). Anurie. Effets indésirables Les effets indésirables ci-dessous sont répertoriés, si approprié, par classe d'organe et fréquence selon la convention suivante: Très fréquent: ≥1/10. Fréquent: ≥1/100, <1/10. Peu fréquent: ≥1/1000, <1/100. Rare: ≥1/10000, <1/1000. Très rare: <1/10000. Inconnue: (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) Dans les essais cliniques menés avec le losartan et l'hydrochlorothiazide, aucun effet indésirable spécifique à cette association n'a été observé. Les effets indésirables ont été limités à ceux décrits précédemment avec le losartan et/ou l'hydrochlorothiazide. Dans les études cliniques contrôlées menées dans l'hypertension essentielle, les étourdissements ont été le seul effet indésirable lié au médicament et rapporté avec une fréquence supérieure au placebo chez au moins 1% des patients traités par losartan et hydrochlorothiazide. En plus de ces effets, les effets indésirables rapportés depuis la mise sur le marché sont les suivants: Affections hépatobiliaires: Rare: Hépatite Investigations: Rare: Hyperkaliémie, élévation des ALAT D'autres effets indésirables rapportés avec l'un des composants individuels pourraient être des effets indésirables observés avec l'association losartan/hydrochlorothiazide. Ce sont les suivants: Losartan: Affections hématologiques et du système lymphatique: Peu fréquent: Anémie, purpura rhumatoïde, ecchymoses, hémolyse. Affection du système immunitaire: Rare: Réactions anaphylactiques, angio-œdème, urticaire. Troubles du métabolisme et de la nutrition: Peu fréquent: anorexie, goutte. Affections psychiatriques: Fréquent: insomnie. Peu fréquent: anxiété, troubles anxieux, peur panique, confusion, dépression, anomalie des rêves, troubles du sommeil, somnolence, troubles de la mémoire. Affections du système nerveux: Fréquent: céphalées, étourdissements. Peu fréquent: nervosité, paresthésie, neuropathie périphérique, tremblements, migraine, syncope Affections oculaires: Peu fréquent: vision trouble, sensation de brûlure/de picotement dans les yeux, conjonctivite, baisse de l'acuité visuelle Affection de l'oreille et du labyrinthe: Peu fréquent: vertiges, acouphènes. Affections cardiaques: Peu fréquent: hypotension, hypotension orthostatique, sternalgie, angor, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, palpitations, arythmie (fibrillation auriculaire, bradycardie sinusale, tachycardie, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire). Affections vasculaires: Peu fréquent: vascularite. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Fréquent: toux, infections des voies urinaires hautes, congestion nasale, sinusite, troubles des sinus. Peu fréquent: gêne pharyngée, pharyngite, laryngite, dyspnée, bronchite, épistaxis, rhinite, congestion pulmonaire. Affections gastro-intestinales: Fréquent: douleur abdominale, nausées, diarrhée, dyspesie. Peu fréquent: constipation, douleur dentaire, sécheresse de la bouche, flatulence, gastrite, vomissements. Affections hépatobiliaires: Inconnue: anomalies de la fonction hépatique. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Peu fréquent: alopécie, dermatite, sécheresse de la peau, érythème, bouffées vasomotrices, photosensibilité, prurit, rash, urticaire, sudation. Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif:. Fréquent: crampes musculaires, douleur lombaire, douleur à la jambe, myalgies. Peu fréquent: douleur des bras, gonflement des articulations, douleur des genoux, douleur musculosquelettique, douleur à l'épaule, raideur, arthralgie, arthrite, coxalgie, fibromyalgie, faiblesse musculaire. Affections du rein et des voies urinaires: Peu fréquent: nycturie, mictions fréquentes, infection des voies urinaires. Affections des organes de reproduction et du sein: Peu fréquent: baisse de la libido, impuissance. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Fréquent: asthénie, fatigue, douleur thoracique. Peu fréquent: œdème du visage, fièvre. Investigations: Fréquent: hyperkaliémie, baisse modérée de l'hématocrite et de l'hémoglobine. Peu fréquent: Elévation modérée de l'urémie et de la créatinine sérique Très rare: Elévation des enzymes hépatiques et de la bilirubine. Hydrochlorothiazide: Affections hématologiques et du système lymphatique: Peu fréquent: agranulocytose, anémie aplasique, anémie hémolytique, leucopénie, purpura, thrombopénie. Affections du système immunitaire: Rare: réaction anaphylactique. Troubles du métabolisme et de la nutrition. Peu fréquent: anorexie, hyperglycémie, hyperuricémie, hypokaliémie, hyponatrémie. Affections psychiatriques: Peu fréquent: insomnie. Affections du système nerveux: Fréquent: céphalalgie. Affections oculaires: Peu fréquent: vision trouble transitoire, xanthopsie. Affections vasculaires: Peu fréquent: angéite nécrosante (vascularite, vascularite cutanée). Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Peu fréquent: détresse respiratoire incluant pneumopathie et œdème pulmonaire. Affections gastro-intestinales: Peu fréquent: sialadénite, spasmes, irritation gastrique, nausées, vomissements, diarrhée, constipation. Affections hépatobiliaires: Peu fréquent: ictère (cholestase intrahépatique), pancréatite. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Peu fréquent: réactions de photosensibilité, urticaire, syndrome de Lyell. Affections musculo-squelettiques, osseuses, du tissu conjonctif: Peu fréquent: crampes musculaires. Affections du rein et des voies urinaires: Peu fréquent: glycosurie, néphrite interstitielle, anomalie de la fonction rénale, insuffisance rénale. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Peu fréquent: fièvre, étourdissements. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** Merck Sharp & Dohme BV, Chaussée de Waterloo 1135, 1180 Bruxelles, Belgique, Tél: +32 (0) 800 38 693, MSDBelgium_info@merck.com. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** Cozaar Plus 50 mg/12,5 mg: BE 190915 – BE342754 Cozaar Plus Forte 100 mg/25 mg: BE 229302 – BE342763. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION:** Cozaar Plus 50 mg/12,5 mg: 23.02.1998/23.08.2004; Cozaar Plus 100 mg/12,5 mg: 08.06.2009; Cozaar Plus Forte 100 mg/25 mg: 12.11.2001/23.08.2004. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 08.06.2009. Mode de délivrance: sur prescription médicale.

MSD Clos du Lynx, 5 - 1200 Bruxelles.

Depuis 2009, l'option la plus efficace pour traiter la maladie de Kawasaki est la perfusion d'infliximab.

Le syndrome de **Kawasaki,** quarante ans plus tard

Vascularite des artères de gros et moyen calibres d'étiologie inconnue, cette affection touche préférentiellement le nourrisson et l'enfant de moins de cinq ans. Sa gravité est liée à l'atteinte cardiaque et au développement d'anévrysmes, surtout coronariens. Les premiers malades reconnus atteignent la quarantaine. Ont-ils des séquelles ?

Dr Chantal Maton

Dans 80 % des cas, la maladie de Kawasaki touche les enfants de moins de cinq ans, mais elle existe à tout âge, même adulte. Décrite pour la première fois au Japon en 1967, c'est la plus fréquente vascularite auto-immune de l'enfant, avec le purpura d'Henoch-Schoenlein. Il s'agit généralement d'un garçon, fébrile depuis au moins cinq jours, dont les symptômes font penser à une maladie éruptive: conjonctivite, langue framboisée, chéilite, exanthème morbilliforme puis scarlatiniforme, érythème palmo-plantaire, œdème des extrémités et adénopathies cervicales. La biologie montre un syndrome inflammatoire avec polynucléose et thrombocytose (> 500.000). La fréquence plus grande de la maladie de Kawasaki chez certaines populations, notamment au Japon - plus de 10.000 nouveaux cas chaque année - et l'existence de quelques cas familiaux, inspirent la recherche génétique. La présence d'épidémies saisonnières - fin d'hiver, début de printemps - a fait croire à tort à une origine infectieuse. En réalité, tous les indices confirment qu'il s'agit d'un désordre immunitaire probablement partiellement génétique.

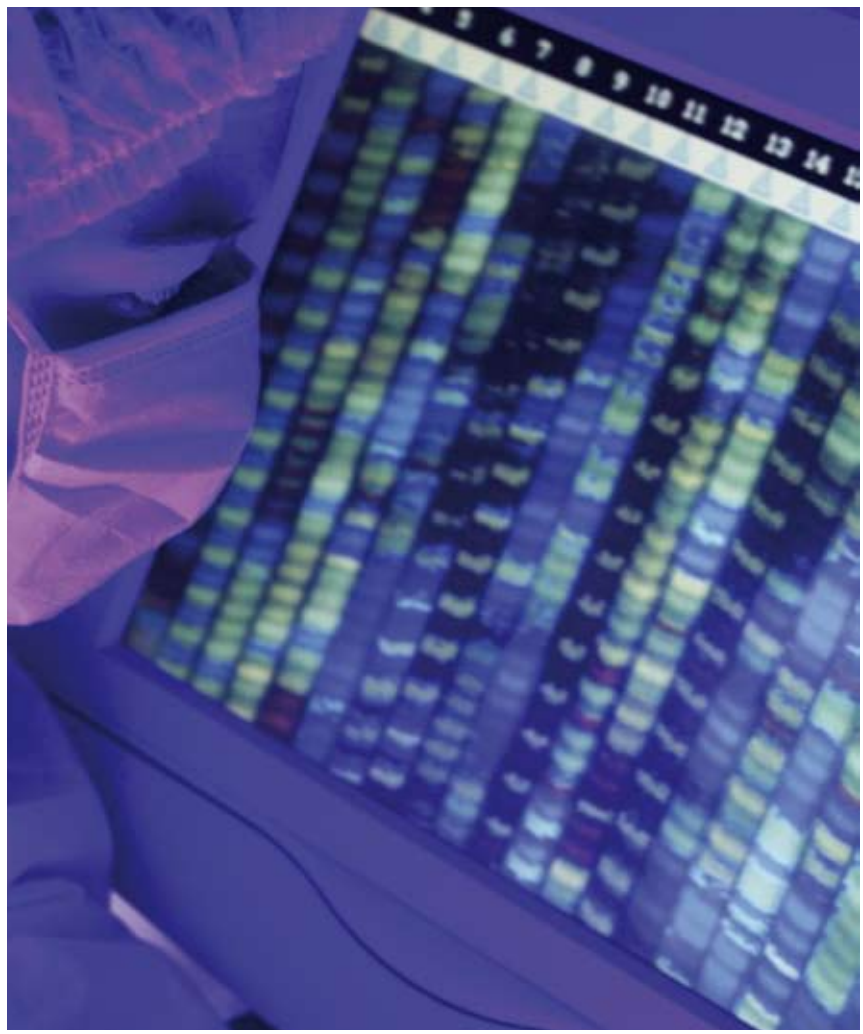
Réagir rapidement

Des anomalies artérielles, en particulier coronariennes se développent chez 25 à 30 % des cas non traités. Ces lésions peuvent également toucher le cœur et les gros vaisseaux et être très sévères, de la myocardite et la péricardite à la phase aiguë, jusqu'à l'installation progressive d'anévrysmes vers la troisième semaine. Par ailleurs, l'élévation du taux des plaquettes sanguines peut être responsable de thromboses, d'accidents cérébraux et de mort subite. La lésion initiale touche la cellule endothéliale, via la production anormale de cytokines et d'anticorps cytotoxiques. Les immunoglobulines intraveineuses associées à l'acide acétylsalicylique à hautes doses sont généralement efficaces pour prévenir l'altération

vasculaire. Leur mécanisme anti-inflammatoire agit sur les cytokines et les anticorps mais modifie aussi la différenciation des monocytes, macrophages, neutrophiles et lymphocytes perturbés. L'addition de corticostéroïdes intraveineux ne semble pas apporter de bénéfice supplémentaire. Lors de la convalescence, qui commence en moyenne dix à quinze jours après le début de la maladie, le traitement par aspirine est poursuivi à faibles doses, pendant deux mois si les examens échocardiographiques sont restés négatifs, plus longtemps s'il existe des anomalies coronariennes.

Comment repérer les risques

L'atteinte cardiaque est plus fréquente avant un an et après cinq ans mais rare chez l'adulte (5 %). Cette constatation a incité des chercheurs coréens à étudier les facteurs de risque des artères coronaires chez 161 nourrissons de moins de un an et 60 enfants de plus de cinq ans, diagnostiqués par échographie endovasculaire coronarienne et histologie virtuelle. Les critères cliniques et biologiques, avant et après traitement par gammaglobulines, montrent que les plus jeunes enfants présentent plus souvent un tableau incomplet tardivement inquiétant et les plus âgés une mauvaise réponse aux gammaglobulines. Dans les deux cas, le risque d'atteinte coronaire est plus élevé. En plus de l'âge, la longue durée de la fièvre avant traitement, un nombre de plaquettes très élevé et la non-réponse aux immunoglobulines sont typiques des cas anévrysmaux. Une étude récente propose en outre une prédisposition à l'arythmie ventriculaire par un espace QT plus prolongé. Il est aussi intéressant de préciser que les enfants qui présentent uniquement des adénopathies et de la fièvre prolongée sont plus en danger d'évolution sévère et anévrysmale que si le tableau est floride. C'est pourquoi les critères de l'AAFP (*American Academy of Family Physicians*) de 2006 insistent sur ces deux paramètres ainsi que sur la biologie inflammatoire, le taux de plaquettes et l'échocardiographie précoce.



Progrès thérapeutiques en vue

Dans 10 à 15 % des cas, le syndrome de Kawasaki résiste au traitement classique. Le méthotrexate à petites doses a semblé prometteur, mais depuis 2009, l'option la plus efficace est la perfusion d'infliximab. Il supprime l'inflammation médiatée par les cytokines même s'il ne bloque pas complètement la vasculite locale. C'est cependant un progrès estimable. Des chercheurs japonais proposent également la forme active de la vitamine D, appelée à la rescousse pour inhiber le Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-alpha) induit par les cytokines. Dans les cas où les anomalies coronaires sont modérées, le traitement antiagrégant peut faire appel au clopidrogel plutôt qu'à l'aspirine. Les inhibiteurs de l'ACE pourraient également prévenir la formation d'anévrysmes par action sur les *Matrix MetalloProteinases* (MMPs) impliquées dans ce mécanisme. Par ailleurs, en cas d'anévrysmes coronariens, l'agent antiplaquettaire peut être associé à un anticoagulant comme la warfarine ou une héparine à bas poids moléculaire. S'il apparaît une occlusion aiguë, une thérapie thrombolytique est envisageable ainsi qu'une procédure interventionnelle percutanée.

Que deviennent les enfants guéris ?

Les premiers cas de Kawasaki décrits il y a quarante ans ont l'âge maintenant d'être athéroscléreux et d'être comparés aux sujets sans antécédents. Leur histoire montre qu'après résolution du problème, le dysfonctionnement endothélial persiste et peut progresser jusqu'à l'athérosclérose. L'IPS - Index de Pression Systolique, rapport de la pression systolique jambière distale à la pression systolique brachiale - et le contrôle échographique du cœur mais aussi de l'intima carotidienne sont des moyens simples et non invasifs de contrôler le degré de sclérose et de prédire le risque cardiovasculaire à l'âge adulte. Un tel follow-up est nécessaire pour les enfants guéris, même s'ils ne présentent pas d'anomalies échocardiographiques. Il est très possible que la suite des années soit marquée par la présence de protéine C-réactive, de stress oxydatif et de cytokines inflammatoires. Tout anévrysme de plus de 5mm dans les suites de la maladie fait courir un risque de lésions sténosantes, mais même des coronaires apparemment normales peuvent être associées à des lésions myocardiques uniquement repérées à l'effort par SPECT (*Single-Photon Emission Computed Tomography*). Une sclérose vasculaire inattendue est observée et quelques cas d'infarctus myocardiques précoces sont décrits chez de jeunes adultes anciens «Kawaski». Il n'existe pas encore de guidelines pour l'évaluation et le traitement des jeunes rescapés, mais les données préliminaires indiquent qu'un suivi cardiaque à long terme doit être proposé. Dans ce programme, le scanner coronaire non invasif a probablement sa place. ■

Bibliographie :
1. Rowley A.H., Shulman S.T. Pathogenesis and management of Kawasaki disease. Expert Rev Anti Infect Ther. 2010 Feb ; 8(2) : 197-203.
2. Galeotti C. et al. Kawasaki disease : Aetiopathogenesis and therapeutic utility of intravenous immunoglobulin. Autoimmun Rev. 2010 Jan 6.

Nouveaux prix publics à partir du 01/08/2010
20 mg – 14 cprs: € 9,25 -41%
20 mg – 28 cprs: € 14,46 -45%
20 mg – 56 cprs: € 20,59 -55%
40 mg – 28 cprs: € 18,66 -45%

Convaincu par son **efficacité**

Maintenant surpris par son **prix !**

PRIX

Nexium®
ésoméprazole

EFFICACITE

Nouveau!

Baisse des prix de 41% à 55% à partir du 1er août

AstraZeneca

INFORMATIONS ESSENTIELLES **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT** NEXIAM 20 mg, comprimés gastro-résistants NEXIAM 40 mg, comprimés gastro-résistants **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé contient 20 mg ou 40 mg d'ésoméprazole (sous forme de sel de magnésium trihydraté). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique Liste des excipients. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé gastro-résistant 20 mg: comprimé rose pâle, de forme ellipsoïdale, biconvexe, pelliculé, gravé sur les 2 faces: 1 face porte la gravure 20 mg, l'autre A/EH. 40 mg: comprimé rose, de forme ellipsoïdale, biconvexe, pelliculé, gravé sur les 2 faces: 1 face porte la gravure 40 mg, l'autre A/EI. **4. DONNEES CLINIQUES** **4.1. Indications thérapeutiques** Les comprimés de NEXIAM sont indiqués dans: Maladie du reflux gastro-oesophagien (RGO) - traitement de l'oesophagite de reflux au stade érosif. - traitement à long terme des patients, après guérison de l'oesophagite, dans le but d'éviter des récidives. - traitement symptomatique de la maladie du reflux gastro-oesophagien (RGO). En association avec un traitement antibactérien approprié pour l'éradication d'Helicobacter pylori et - la cicatrisation de l'ulcère duodénal associé à la présence d'Helicobacter pylori et - la prévention de la récidive d'ulcères peptiques chez les patients souffrant d'ulcères associés à la présence d'Helicobacter pylori Patients qui ont besoin d'un traitement chronique par des produits anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) - cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS. - prévention des ulcères gastrique et duodénal associés à la prise d'AINS chez les patients à risque. Traitement de prolongation après la prévention initiée en i.v. d'une récidive hémorragique d'ulcères peptiques Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison **4.2. Posologie et mode d'administration** Les comprimés de NEXIAM doivent être avalés en entier avec un liquide. Les comprimés ne peuvent être ni mâchés, ni écrasés. Chez les patients souffrant de problèmes de déglutition, les comprimés de NEXIAM peuvent également être dispersés dans un demi-verre d'eau plate. On ne peut pas utiliser d'autres liquides, vu que l'enrobage entérique peut être dissout. Agitez le mélange jusqu'à ce que les comprimés soient désintégrés et buvez le liquide et les pellets immédiatement ou dans les 30 minutes. Rincez le verre avec un demi-verre d'eau et buvez également ce liquide. Les pellets ne peuvent être ni mâchés, ni écrasés. Chez les patients incapables d'avaler, les comprimés peuvent être dispersés dans de l'eau plate et administrés par sonde gastrique. Il est important de tester soigneusement l'adéquation de la seringue choisie et de la sonde. Veuillez consulter les instructions pour la préparation et l'administration au paragraphe Précautions particulières d'élimination et manipulation. Adultes et adolescents à partir de 12 ans Maladie du reflux gastro-oesophagien (RGO) - Traitement de l'œsophagite de reflux au stade érosif 40 mg 1x/jour pendant 4 semaines. On recommandera un traitement additionnel de 4 semaines chez les patients dont l'œsophagite n'est pas guérie ou qui présentent des symptômes persistants. - Traitement à long terme des patients après guérison de l'œsophagite dans le but d'éviter les récidives 20 mg 1x/jour. - Traitement symptomatique de la maladie du reflux gastro-oesophagien (RGO) 20 mg 1x/jour en l'absence d'œsophagite. Si les symptômes ne sont pas sous contrôle au bout de 4 semaines, il faudra pousser plus loin les investigations. Une fois les symptômes disparus, on pourra obtenir un contrôle ultérieur des symptômes en prescrivant 20 mg 1x/jour. Chez les adultes « un traitement à la demande » (« on demand ») avec 20 mg 1x/jour quand c'est nécessaire peut être suivi. Le contrôle ultérieur des symptômes par un traitement à la demande n'est pas conseillé chez les patients traités par des AINS, présentant un risque d'ulcères gastriques et duodénaux. Adultes En association avec un traitement antibactérien approprié pour l'éradication d'Helicobacter pylori et - la cicatrisation de l'ulcère duodénal associé à la présence d'Helicobacter pylori et - la prévention de la récidive d'ulcères peptiques chez les patients souffrant d'ulcère associé à la présence d'Helicobacter pylori. 20 mg de NEXIAM avec 1 g d'amoxicilline et 500 mg de clarithromycine: chacun 2 x/jour pendant 7 jours. Patients qui ont besoin d'un traitement chronique par AINS Cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS : la dose usuelle est de 20 mg 1 fois par jour. La durée du traitement est de 4 à 8 semaines. Prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'AINS chez les patients à risque : 20 mg 1 fois par jour. Traitement de prolongation après la prévention initiée en i.v. d'une récidive hémorragique d'ulcères peptiques 40 mg une fois par jour pendant 4 semaines après la prévention initiée en i.v. d'une récidive hémorragique d'ulcères peptiques Traitement du syndrome Zollinger-Ellison La dose de départ recommandée est Nexiam 40 mg deux fois par jour. La dose devra ensuite être adaptée individuellement et le traitement devra être poursuivi aussi longtemps que la situation clinique l'exige. Sur base des données cliniques disponibles, la plupart des patients peut être contrôlée avec des doses d'ésoméprazole allant de 80 mg à 160 mg par jour. Avec des doses supérieures à 80 mg par jour, la dose doit être divisée et donnée deux fois par jour. Enfants âgés de moins de 12 ans NEXIAM ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans vu que l'on ne dispose pas de données. En cas d'altération de la fonction rénale Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale. En cas d'insuffisance rénale sévère, vu l'expérience limitée dont on dispose, la prudence s'impose lors du traitement (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques). En cas d'altération de la fonction hépatique Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. En cas d'insuffisance hépatique sévère, une dose maximale de 20 mg de NEXIAM ne peut pas être dépassée (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques). Patients âgés Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés. **4.3. Contre-indications** Hypersensibilité connue à l'ésoméprazole, aux benzimidazoles substitués ou à tout autre constituant de cette formulation. Comme les autres IPPs, l'ésoméprazole ne peut pas être administré avec de l'atazanavir (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** En cas de symptôme alarmant (p. ex. perte de poids significative et involontaire, vomissements récurrents, dysphagie, hématémèse ou méléna) et en cas de suspicion ou de présence d'ulcère gastrique, on écartera au préalable la possibilité d'une malignité, car le traitement par NEXIAM peut en atténuer les symptômes et en retarder ainsi le diagnostic. On surveillera régulièrement les patients traités à long terme (plus particulièrement lorsque le traitement dépasse un an). Il faut donner aux patients qui suivent « un traitement à la demande » l'instruction de consulter leur médecin au cas où la nature de leurs symptômes changerait. Quand on prescrit de l'ésoméprazole pour un traitement à la demande, il faut prendre en considération les implications des interactions avec d'autres médicaments, suite aux concentrations plasmatiques fluctuantes de l'ésoméprazole. Voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions. Quand on prescrit de l'ésoméprazole pour l'éradication de l'Helicobacter pylori, il faut tenir compte des interactions médicamenteuses possibles pour tous les composants du traitement triple. La clarithromycine est un inhibiteur puissant du CYP3A4 et il faut donc prendre en considération les contre-indications et les interactions de la clarithromycine lorsque le traitement triple est prescrit à des patients qui prennent en même temps d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4, tels que le cisapride. Ce médicament contient du saccharose. Les patients présentant des maladies héréditaires rares telles qu'une intolérance au fructose, une malabsorption du glucose-galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase ne peuvent pas prendre ce médicament. Un traitement par des inhibiteurs de la pompe à protons peut conduire à un risque légèrement accru d'infections gastro-intestinales, telles que par les Salmonelles et le Campylobacter (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques). **4.5. Effets indésirables** Les effets indésirables suivants ont été identifiés ou suspectés au cours du programme d'essais cliniques et post-marketing réalisés avec l'ésoméprazole. On n'a mis en évidence aucune relation avec la dose administrée. Les fréquences des effets indésirables sont répertoriées comme suit : fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1 000, < 1/100), rare (> 1/10 000, < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000). Affections hématologiques et du système lymphatique Rare : leucopénie, thrombocytopénie Très rare : agranulocytose, pancytopénie Affections du système immunitaire Rare : réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angioedème et réaction/choc anaphylactique Troubles du métabolisme et de la nutrition Peu fréquent : œdème périphérique Rare : hyponatrémie Affections psychiatriques Peu fréquent : insomnies Rare : agitation, confusion, dépression Très rare : agressivité, hallucinations Affections du système nerveux Fréquent : maux de tête Peu fréquent : vertiges, paresthésie, somnolence Rare : altération du goût Affections oculaires Rare : vision trouble Affections de l'oreille et du labyrinthe Peu fréquent : vertiges Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Rare : bronchospasmes Affections gastro-intestinales Fréquent : douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées/vomissements Peu fréquent : bouche sèche Rare : stomatite, candidose gastro-intestinale Affections hépatobiliaires Peu fréquent : augmentation des enzymes hépatiques Rare : hépatite avec ou sans jaunisse Très rare : insuffisance hépatique, encéphalopathie chez des patients atteints d'une maladie hépatique préexistante Affections de la peau et du tissu sous-cutané Peu fréquent : dermatite, prurit, rash, urticaire Rare : alopécie, photosensibilité Très rare : érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (NET) Affections musculo-squelettiques et systémiques Rare : arthralgie, myalgie Très rare : faiblesse musculaire Affections du rein et des voies urinaires Très rare : néphrite interstitielle Affections des organes de reproduction et du sein Très rare : gynécomastie Troubles généraux et anomalies au site d'administration Rare : malaise, augmentation de la transpiration **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** NV AstraZeneca SA Rue E. Van Ophem, 110 B-1180 Bruxelles Tél. +32 (0)2/370 48 11 **6. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** NEXIAM 20 mg (plaquette thermoformée): BE215826 NEXIAM 20 mg (flacon): BE215792 NEXIAM 40 mg (plaquette thermoformée): BE215887 NEXIAM 40 mg (flacon): BE215853 **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** Date de mise à jour du texte : mai 2009. Date de l'approbation du texte : août 2009.

2205/07-10

L'insuffisance cardiaque post-infarctus sera-t-elle un jour vaincue par les cellules souches ?

Régénérer plus efficacement **le myocarde**

Spécialisée dans la préparation de cellules précurseurs cardiaques pour réparer notre pompe centrale, la société Cardio3 BioSciences, vient de mettre au point un protocole d'induction visant à un meilleur «rendement» de la différenciation cardiaque de cellules souches mésenchymateuses.

Dr Jean Andris

Une publication récente parue dans le *Journal of the American College of Cardiology* (JACC) fait état de travaux scientifiques importants sur la différenciation de cellules souches mésenchymateuses en précurseurs des cardiomyocytes. Chose rare réservée aux travaux d'une importance majeure, cette publication a eu les honneurs d'un éditorial. Les deux auteurs de l'éditorial soulignent le caractère controversé de la capacité de ces cellules souches à se différencier de cette manière. Certaines données expérimentales obtenues en cultures cellulaires suggèrent néanmoins un tel potentiel mais on n'a pas pu reproduire dans ces conditions les propriétés électrophysiologiques de vrais cardiomyocytes. D'un autre côté, les données obtenues *in vivo* suggèrent une implantation cardiaque et une différenciation de telles cellules mais cela ne se passe que dans une très modeste mesure. C'est dire l'importance de l'enjeu des recherches dont les résultats viennent d'être publiés. La société Cardio3 BioSciences, une société belge à la pointe des biotechnologies, est spécialisée dans les thérapies régénéra-

tives pour le traitement des maladies cardiovasculaires. Elle a été au centre de ces travaux.

Cellules «programmées»

De prestigieuses institutions, telles que le Centre Cardiovasculaire d'Alost et la Mayo Clinic de Rochester (Minnesota, États-Unis) y ont également pris une part déterminante. Les recherches en question ont conduit au développement de la plate-forme technologique de Cardio3 BioSciences, destinée à reprogrammer les cellules souches du patient lui-même pour reconstituer du tissu musculaire cardiaque. On l'aura compris, l'utilisation de cellules souches du patient lui-même pour la régénération du tissu cardiaque n'est pas vraiment une nouveauté. Mais jusqu'à présent, on se heurtait à une difficulté, certains facteurs propres au patient entraînant une limitation de l'efficacité du processus. Les chercheurs belgo-américains ont donc étudié très méthodiquement le moyen d'optimiser cette efficacité. Dans le cadre de ces travaux d'avant-garde, ils sont parvenus à identifier un processus faisant intervenir un véritable cocktail de facteurs de croissance - pas moins de huit facteurs de ce type - qui permet de modifier le devenir des cellules souches mésenchymateuses (CSM). Ces cellules, qui sont peu différenciées, peuvent être prélevées dans la moelle osseuse des patients mais existent aussi dans de nombreux autres sites. Dans l'étude qui nous occupe, il s'agit de personnes qui subissaient un pontage coronaire. Dans leur état natif, les cellules souches ne montraient que peu d'aptitude à la différenciation cardiogénique. Après traitement selon le procédé mis au point par Cardio3 Biosciences, qui constitue une sorte de programmation de leur différenciation, elles ont montré une régulation à la hausse de l'expression intracytoplasmique et la translocation nucléaire de facteurs de transcription cardiaques. Elles étaient devenues potentiellement aptes à donner des cellules précurseurs des cardiomyocytes.

Des contrôles et des tests

L'acquisition des propriétés caractéristiques de ces cellules précurseurs a fait l'objet d'un nombre impressionnant de contrôles biochimiques et morphologiques, ce qui représente déjà un exploit scientifique et technique en soi. Restait à tester leur efficacité biologique *in vivo* avant de pouvoir en faire un véritable traitement en médecine humaine. Pour cette vérification, les cellules traitées *in vitro* ont été injectées à des souris atteintes d'un dysfonctionnement cardiaque comparable à celui que l'on rencontre chez des patients en phase chronique post-infarctus. Elles ont permis d'améliorer la fonction cardiaque en repeuplant le tissu cicatriciel dû à l'infarctus et en générant de nouveaux vaisseaux sanguins. Cela a conduit à réduire la cicatrice et à reconstruire chez ces animaux du tissu cardiaque humain fonctionnel. Les animaux traités ont affiché à l'échographie une amélioration de la fonction cardiaque. Leurs cœurs ont ensuite été examinés au microscope, ce qui a confirmé certaines données déjà acquises en échographie.

Cardio3 BioSciences a ensuite contribué au développement de cette technologie avec la conduite récente d'un essai clinique mené auprès de 45 patients européens souffrant d'insuffisance cardiaque. Les tests ont montré que son cocktail de facteurs de croissance et le *modus operandi* qui l'accompagne présentent un très bon profil de sécurité. Les chercheurs ont observé des tendances encourageantes sur les paramètres physiologiques et cliniques de la fonction cardiaque, ainsi que le laissaient espérer les données provenant de modèles animaux. L'action régénératrice unique de cette nouvelle approche sur le muscle cardiaque devrait montrer des bénéfices cliniques dans un programme de phase III.

Un progrès remarquable

Mais comme toujours en médecine, il faudra encore du temps pour que cela devienne un traitement de routine, si les données se confirment. De nouvelles questions se posent. Ainsi, Behfar *et al.* ont constaté une très grande hétérogénéité entre les patients pour la capacité de leurs cellules souches mésenchymateuses à répondre aux facteurs de croissance utilisés. Seules celles qui provenaient de certains patients ont montré une capacité suffisante à donner des précurseurs de cellules cardiaques. Et il est pour l'instant impossible de prédire quelles sont les personnes dont les cellules ont un tel potentiel et quelles sont celles chez lesquelles le procédé, dans son état actuel, ne donne pas les résultats espérés. Une explication possible serait que leur aptitude à répondre dépende du site de prélèvement, celui-ci opérant un premier conditionnement de leur devenir. Certains sites seraient dès lors plus favorables que d'autres. Cet aspect important devrait encore être exploré. Mais on peut saluer le travail accompli jusqu'ici. ■

> L'action régénératrice unique de cette approche devrait montrer des bénéfices cliniques dans un programme de phase III

Bibliographie :
Behfar A, Yamada S, Crespo-Diaz R et al. Guided Cardiopoiesis Enhances Therapeutic Benefit of Bone Marrow Human Mesenchymal Stem Cells in Chronic Myocardial Infarction. Journal of the American College of Cardiology 2010;56:721-34.
Marban E, Konstantinos M. Boot Camp for Mesenchymal Stem Cells. Journal of the American College of Cardiology 2010;56:735-9.

INFORMATIONS ESSENTIELLES 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT CRESTOR 5 mg, comprimés pelliculés. CRESTOR 10 mg, comprimés pelliculés. CRESTOR 20 mg, comprimés pelliculés. CRESTOR 40 mg, comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** CRESTOR 5 mg : chaque comprimé contient 5 mg de rosuvastatine (sous forme de rosuvastatine calcique). Chaque comprimé contient 94,88 mg de lactose monohydraté. CRESTOR 10 mg : chaque comprimé contient 10 mg de rosuvastatine (sous forme de rosuvastatine calcique). Chaque comprimé contient 91,3 mg de lactose monohydrate. CRESTOR 20 mg: chaque comprimé contient 20 mg de rosuvastatine (sous forme de rosuvastatine calcique). Chaque comprimé contient 182,6 mg de lactose monohydraté. CRESTOR 40 mg : chaque comprimé contient 40 mg de rosuvastatine (sous forme de rosuvastatine calcique). Chaque comprimé contient 168,32 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique Liste des excipients. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. CRESTOR 5 mg : comprimés ronds, de couleur jaune, gravés « ZD4522 » et « 5 » sur une face, l'autre face étant lisse. CRESTOR 10 mg : comprimés ronds, de couleur rose, gravés des mentions « ZD4522 » et « 10 » sur une face, l'autre face étant lisse. CRESTOR 20 mg : comprimés ronds, de couleur rose, gravés des mentions « ZD4522 » et « 20 » sur une face, l'autre face étant lisse. CRESTOR 40 mg : comprimés ovales, de couleur rose, gravés des mentions « ZD4522 » sur une face et « 40 » sur l'autre. **4. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques Traitement de l'hyper-cholestérolémie** Adultes, adolescents et enfants de 10 ans ou plus avec une hypercholestérolémie primaire (de type IIa incluant l'hyper-cholestérolémie familiale hétérozygote) ou dyslipidémie mixte (combinée) (type IIb), en complément au régime, lorsque le régime et d'autres traitements non-pharmacologiques (p. ex.: exercice, perte de poids) n'ont pas procuré de réponse adéquate. Hypercholestérolémie familiale homozygote, soit en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipidémiants (p. ex. l'aphérèse des LDL), soit si ces traitements ne sont pas appropriés. **Prévention des événements cardiovasculaires** Prévention des événements cardiovasculaires majeurs chez des patients estimés à haut risque d'avoir un premier événement cardiovasculaire (voir rubrique Propriétés pharma-codynamiques), en complément pour corriger d'autres facteurs de risque. **4.2 Posologie et mode d'administration** Avant de débuter le traitement, le patient doit suivre un régime hypocholestérolémiant adapté qu'il devra poursuivre pendant toute la durée du traitement. La dose sera déterminée sur base individuelle en fonction de l'objectif poursuivi et de la réponse du patient, en se basant sur les directives courantes en la matière. CRESTOR peut être administré à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans nourriture. **Traitement de l'hyper-cholestérolémie** La dose de départ recommandée est de 5 ou 10 mg en une seule prise journalière orale aussi bien chez les patients naïfs que chez les patients précédemment traités par un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase. Pour un patient donné, le choix de la dose initiale devra tenir compte du taux de cholestérol individuel, du risque cardiovasculaire potentiel ainsi que du risque potentiel de survenue d'effets indésirables (voir ci-dessous). La dose peut être doublée après 4 semaines si besoin est (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques). Suite à l'augmentation du taux de notification des effets indésirables avec la dose de 40 mg par rapport aux doses moins élevées (voir rubrique Effets indésirables), le passage à une dose maximale de 40 mg ne sera envisagé que chez les patients souffrant d'hypercholestérolémie sévère accompagnée d'un risque cardiovasculaire élevé (en particulier chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale), qui n'atteindront pas les objectifs du traitement avec une dose de 20 mg et pour qui un suivi doit être effectué en routine (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). On recommandera de faire superviser le traitement par un spécialiste quand le patient commence à prendre la dose de 40 mg. **Prévention des événements cardiovasculaires** Dans l'étude sur la réduction du risque d'événements cardiovasculaires, la dose utilisée était de 20 mg par jour (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques). **Population pédiatrique** L'usage pédiatrique est exclusivement réservé aux spécialistes. Enfants et adolescents de 10 à 17 ans (garçons au stade de Tanner II et au-dessus et filles réglées depuis au moins 1 an) Chez les enfants et adolescents avec une hyper-cholestérolémie familiale hétérozygote, la dose initiale habituelle est de 5 mg par jour. L'échelle habituelle de doses est de 5 à 20 mg une fois par jour en dose orale. L'ajustement de la dose doit être effectué selon la réponse individuelle et la tolérance chez les patients pédiatriques, comme prescrit par les recommandations sur le traitement pédiatrique (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Les enfants et adolescents doivent être placés sous régime hypocholestérolémiant standard avant l'initiation du traitement par la rosuvastatine ; ce régime doit être poursuivi pendant le traitement par la rosuvastatine. La sécurité d'emploi et l'efficacité de doses supérieures à 20 mg n'ont pas été étudiées dans cette population. L'utilisation du comprimé à 40 mg n'est pas appropriée chez les patients pédiatriques. Enfants de moins de 10 ans L'expérience chez les enfants de moins de 10 ans est limitée à un petit nombre d'enfants (âgés de 8 à 10 ans) avec une hypercholestérolémie familiale homozygote. De ce fait, l'utilisation de CRESTOR n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 10 ans. **Usage chez les patients âgés** Une dose initiale de 5 mg est recommandée chez les patients > 70 ans (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Aucun autre ajustement posologique relatif à l'âge n'est nécessaire. **Posologie chez les patients en insuffisance rénale** En cas d'insuffisance rénale légère à modérée, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Une dose initiale de 5 mg est recommandée chez les patients avec une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60ml/min). La dose de 40 mg est contre-indiquée chez les patients avec une insuffisance rénale modérée. En cas d'insuffisance rénale sévère, tous les dosages de CRESTOR sont contre-indiqués (voir rubriques Contre-indications et Propriétés pharmacocinétiques). **Posologie chez les patients en insuffisance hépatique** On n'a pas observé d'augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine chez les sujets dont les scores de Child-Pugh étaient situés à 7 ou en deçà. Mais une augmentation de l'exposition systémique a été observée en cas de scores de Child-Pugh de 8 et 9 (voir rubrique Propriétés pharma-cocinétiques). Chez ces patients, on envisagera d'évaluer la fonction rénale (voir rubrique 4.4). On ne dispose d'aucune expérience chez les sujets dont les scores de Child-Pugh sont supérieurs à 9. CRESTOR est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive (voir rubrique Contre-indications). **Facteur racial** On a observé une augmentation de l'exposition systémique chez les patients asiatiques (voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacocinétiques). La dose de départ recommandée est de 5 mg chez les patients d'origine asiatique. La dose de 40 mg est contre-indiquée chez ces patients. **Posologie chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie** La dose initiale recommandée est de 5 mg chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). La dose de 40 mg est contre-indiquée chez certains de ces patients (voir rubrique Contre-indications). **4.3 Contre-indications** CRESTOR est contre-indiqué : -chez les patients présentant une hypersensibilité à la rosuvastatine ou à l'un des excipients ; -chez les patients atteints d'une affection hépatique évolutive y compris en cas d'élévations inexpliquées et persistantes des transaminases sériques et toute augmentation des transaminases sériques au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale (LNS) ; -chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ; -chez les patients présentant une myopathie ; -en cas de traitement concomitant avec la ciclosporine ; -en cas de grossesse, allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de mesures contraceptives appropriées. La dose de 40 mg est contre-indiquée chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie/la rhabdomyolyse. Ces facteurs comprennent : -l'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min) ; -l'hypothyroïdie ; -les antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires ; -les antécédents de toxicité musculaire avec un autre inhibiteur de la HMG-CoA-réductase ou des fibrates ; -une consommation excessive d'alcool ; -les situations où peut apparaître une augmentation des taux plasmatiques ; -les patients asiatiques ; -l'usage concomitant de fibrates. (voir les rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et Propriétés pharmacocinétiques). **4.4 Mises en garde spéciales et précautions** Effets rénaux On a observé de la protéinurie, le plus souvent d'origine tubulaire - détectée par un test avec tigette - chez des patients traités par de fortes doses de CRESTOR, particulièrement avec 40 mg, le plus souvent il s'agissait d'un phénomène transitoire ou intermittent. La protéinurie ne constitue pas un signe avant-coureur d'une maladie rénale aiguë ou progressive (voir rubrique Effets indésirables). Le nombre de rapports d'affections rénales sévères observées lors de la surveillance après commercialisation est plus élevé avec la dose à 40 mg. On envisagera d'évaluer la fonction rénale au cours du suivi de routine des patients traités par une dose de 40 mg. Effets sur les muscles squelettiques On a observé des effets sur les muscles squelettiques tels que des myalgies, une myopathie et rarement une rhabdomyolyse chez des patients traités par CRESTOR à toutes les doses et en particulier aux doses > 20 mg. Des cas très rares de rhabdomyolyse ont été signalés lors de l'utilisation d'ézétimibe en combinaison avec des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. Une interaction pharmacodynamique ne peut être exclue (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Cette combinaison doit être utilisée avec prudence. Comme c'est le cas pour d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, le nombre de rapports de rhabdomyolyse en relation avec CRESTOR observés lors de la surveillance après commercialisation est plus élevé avec la dose à 40 mg. *Contrôle de la créatine-kinase* On ne devra pas contrôler la créatine-kinase (CK) après un effort musculaire intense ou en présence d'une autre cause plausible d'augmentation de la CK qui pourrait semer la confusion dans l'interprétation des résultats. Si les taux de CK sont significativement élevés au départ (> 5 x LNS), un test de confirmation sera effectué dans les 5-7 jours. Si ce test confirme des valeurs de départ de CK > 5 x LNS, on ne commencera pas le traitement. *Avant de commencer le traitement* CRESTOR, comme d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, sera prescrit avec prudence chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie/la rhabdomyolyse. Ces facteurs comprennent : -l'insuffisance rénale ; -l'hypothyroïdie ; -les antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires ; -les antécédent de toxicité musculaire avec un autre inhibiteur de la HMG-CoA réductase ou des fibrates ; -une consommation excessive d'alcool ; -un âge supérieur à 70 ans ; -les situations où peut apparaître une augmentation des taux plasmatiques (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques) ; -l'usage concomitant de fibrates. Chez ces patients, le risque du traitement sera évalué en fonction du bénéfice possible et une surveillance clinique est recommandée. Si les taux de CK sont significativement élevés au départ (> 5 x LNS), le traitement ne sera pas commencé. *Au cours du traitement* On demandera aux patients de signaler immédiatement toute douleur musculaire inexplicable, toute faiblesse ou toute crampe, surtout si ces symptômes sont associés à des malaises ou à de la fièvre. Chez ces patients, on mesurera les taux de CK. Le traitement sera arrêté si ces taux sont très élevés (> 5 x LNS) ou si les symptômes musculaires sont sévères et créent un inconfort au quotidien (même si les taux de CK restent ≤ 5 x LNS). En cas de disparition des symptômes et de retour à la normale des taux de CK, on envisagera de réintroduire CRESTOR ou un autre inhibiteur de la HMG-CoA réductase à la dose la plus basse et en maintenant le patient sous étroite surveillance. Une surveillance en routine des taux de CK n'est pas justifiée chez des patients asymptomatiques. Dans des essais cliniques, on n'a mis en évidence aucune augmentation des effets sur les muscles squelettiques chez le petit nombre de patients prenant CRESTOR et un traitement concomitant. On a cependant observé une augmentation de l'incidence des cas de myosite et de myopathie chez les patients traités par d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase en association avec des fibrates, y compris du gemfibrozil, de la ciclosporine, de l'acide nicotinique, des antifongiques azolés, des inhibiteurs des protéases et des antibiotiques du groupe des macrolides. Le gemfibrozil augmente le risque de myopathie lorsqu'il est administré en traitement concomitant avec certains inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. L'association de CRESTOR et du gemfibrozil n'est donc pas recommandée. On évaluera soigneusement les bénéfices à retirer d'une diminution ultérieure des taux de lipides obtenue par l'usage combiné du CRESTOR, de fibrates ou de niacine vis-à-vis des risques potentiels induits par ces combinaisons. La dose de 40 mg est contre-indiquée lors de l'utilisation simultanée d'un fibrate (voir rubriques Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et Effets indésirables). CRESTOR ne sera pas utilisé chez les patients présentant des symptômes aigus et sévères évoquant la myopathie ou chez les patients prédisposés à développer une insuffisance rénale consécutivement à de la rhabdomyolyse (p. ex. : septicémie, hypotension, chirurgie majeure, traumatisme, troubles métaboliques sévères, troubles endocriniens, perturbation au niveau des électrolytes, convulsions incontrôlées). Effets hépatiques Comme avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, CRESTOR sera utilisé avec précaution chez les patients qui consomment des quantités excessives d'alcool et/ou qui ont des antécédents de maladie hépatique. Il est conseillé de tester la fonction hépatique avant le traitement et 3 mois après le début de ce traitement. La prise de CRESTOR sera arrêtée ou la dose sera réduite si les taux des transaminases sériques sont supérieurs à trois fois la limite supérieure des valeurs normales. Le nombre de rapports d'affections hépatiques sévères (consistant principalement en une élévation des transaminases hépatiques) observés pendant la surveillance après commercialisation est plus élevé avec la dose à 40 mg. Chez les patients avec une hypercholestérolémie secondaire à une hypothyroïdie ou à un syndrome néphrotique, on traitera d'abord la pathologie sous-jacente avant de commencer le traitement par CRESTOR. Facteur racial Des études de pharmacocinétique ont mis en évidence une augmentation de l'exposition systémique chez les patients asiatiques, par comparaison aux Caucasiens (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Propriétés pharmacocinétiques). Inhibiteurs des protéases L'utilisation concomitante avec des inhibiteurs des protéases n'est pas recommandée (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Intolérance au lactose Les patients qui présentent de rares problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, de déficience de la lactase Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament. Maladie pulmonaire interstitielle Des cas exceptionnels de maladie pulmonaire interstitielle ont été rapportés avec certaines statines, particulièrement lors de traitement à long terme (voir rubrique Effets indésirables). Les caractéristiques de celles-ci peuvent inclure dyspnée, toux non-productive et détérioration de l'état général (fatigue, perte de poids et fièvre). Si l'on suspecte qu'un patient a développé une maladie pulmonaire interstitielle, le traitement par les statines doit être interrompu. Diabète sucré Chez les patients avec un taux de glucose à jeun de 5,6 à 6,9 mmol/l, le traitement par la rosuvastatine a été associé à une augmentation du risque de diabète sucré (voir rubrique Effets indésirables). Population pédiatrique L'évaluation de la croissance linéaire (taille), du poids, de l'IMC (indice de masse corporelle) et des caractères secondaires de la maturation sexuelle par les stades de Tanner chez des patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans prenant de la rosuvastatine est limitée à une période d'un an. Après 52 semaines de traitement dans l'étude, aucun effet sur la croissance, le poids, l'IMC ou la maturation sexuelle n'a été détecté (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques). L'expérience dans les études cliniques chez les patients enfants et adolescents est limitée et les effets de la rosuvastatine à long terme (> 1 an) sur la puberté sont inconnus. Dans une étude clinique chez les enfants et adolescents prenant de la rosuvastatine pendant 52 semaines, des élévations de CK > 10 x LNS et des symptômes musculaires après l'effort ou après une augmentation de l'activité physique ont été observés plus fréquemment par comparaison aux observations faites dans les études cliniques chez les adultes (voir rubrique Effets indésirables). **4.5 Effets indésirables** Les effets indésirables observés avec CRESTOR sont généralement modérés et transitoires. Dans des essais cliniques contrôlés, moins de 4 % des patients traités par CRESTOR ont arrêté l'essai en raison d'effets indésirables. La fréquence des effets indésirables est évaluée comme suit : Fréquent (> 1/100, < 1/10) ; Peu fréquent (> 1 000, < 1/100); Rare (> 1/10 000, < 1/1 000); Très rare (< 1/10 000) ; Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). *Affections du système immunitaire* Rare : réactions d'hypersensibilité, y compris l'angioedème *Affections endocriniennes* Fréquent : diabète sucré 1 *Affections du système nerveux* Fréquent : maux de tête, étourdissements *Affections gastro-intestinales* Fréquent : constipation, nausées, douleurs abdominales Rare : pancréatite *Affections de la peau et du tissu sous-cutané* Peu fréquent : prurit, rash et urticaire *Affections musculo-squelettiques et systémiques* Fréquent : myalgie Rare : myopathie (y compris une myosite) et rhabdomyolyse *Troubles généraux* Fréquent : asthénie. 1 Observé dans l'étude JUPITER (fréquence totale rapportée : 2,8 % sous rosuvastatine et 2,3 % sous placebo) principalement chez des patients avec un taux de glucose à jeun de 5,6 à 6,9 mmol/l. Comme pour les autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, la fréquence des effets indésirables dépendra de la dose. **Effets rénaux** On a observé de la protéinurie – le plus souvent d'origine tubulaire – détectée par un test avec tigette, chez des patients traités par CRESTOR. Des passages des taux de protéines urinaires allant de « absence ou traces » à un niveau « ++ » ou davantage ont été momentanément observés au cours de traitement par 10 et 20 mg chez moins de 1 % des patients et chez approximativement 3 % des patients traités par 40 mg. Une augmentation mineure du passage de « absence ou traces» à « + » a été observée avec une dose de 20 mg. Dans la plupart des cas, la protéinurie diminue ou disparaît spontanément au cours du traitement. Aucun lien de causalité entre la protéinurie et une pathologie rénale aiguë ou progressive n'a été mis en évidence lors de la revue des données provenant d'essais cliniques et de l'expérience après commer-cialisation actuelle. Une hématurie a été observée chez des patients traités par CRESTOR. Les études cliniques montrent que la fréquence est faible. **Effets sur les muscles squelettiques** On a rapporté des effets sur les muscles squelettiques - par exemple des myalgies, des myopathies (y compris la myosite) et, dans de rares cas, une rhabdomyolyse avec ou sans dysfonctionnement rénal aigu - chez des patients traités par CRESTOR, à toutes les doses et en particulier à des doses > 20 mg. Une augmentation des taux de CK reliée à la dose, a été observée chez des patients traités par de la rosuvastatine; la plupart de ces cas étaient légers, asymptomatiques et transitoires. En cas de taux élevés de CK (> 5 x LNS), le traitement sera interrompu (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **Effets au niveau du foie** Comme avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, on a noté une augmentation des transaminases en relation avec la dose, chez un petit nombre de patients traités par la rosuvastatine. Ces cas étaient majoritairement légers, asymptomatiques et transitoires. **L'expérience postérieure à la commercialisation** En complément de ce qui précède, les effets indésirables suivants ont été observés sur base de l'expérience postérieure à la commercialisation de CRESTOR : *Affections du système nerveux* Très rare : polyneuropathie, perte de mémoire *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* Fréquence indéterminée : toux, dyspnée *Affections gastro-intestinales* Fréquence indéterminée : diarrhée *Affections hépatobiliaires* Très rare : jaunisse, hépatite. Rare : élévation des transaminases hépatiques. *Affections de la peau et du tissu sous-cutané* Fréquence indéterminée : syndrome de Stevens-Johnson *Affections musculo-squelettiques et systémiques* Très rare : arthralgie. *Affections du rein et des voies urinaires* Très rare : hématurie *Troubles généraux et anomalies au site d'administration* Fréquence indéterminée : œdème Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines : -Dépression -Troubles du sommeil, y compris insomnies et cauchemars -Dysfonctionnement sexuel -Cas exceptionnels de maladie pulmonaire interstitielle, en particulier lors de traitement à long terme (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Le nombre de rapports de rhabdomyolyse, d'affections rénales sévères et d'affections hépatiques sévères (consistant principalement en une élévation des transaminases hépatiques) est plus élevé avec la dose à 40 mg. **Population pédiatrique** Dans une étude clinique de 52 semaines, des augmentations de créatine kinase > 10 x LNS et des symptômes musculaires après l'effort ou après une augmentation de l'activité physique ont été observés plus fréquemment chez les enfants et les adolescents par comparaison aux adultes (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Par ailleurs, le profil de sécurité d'emploi de la rosuvastatine était similaire chez les enfants et les adolescents par comparaison aux adultes. **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** NV AstraZeneca SA Rue E. Van Ophem, 110 B-1180 Bruxelles Tel. +32 (0)2/370 48 11 **6. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** CRESTOR 5 mg : plaquette thermoformée : BE276945 - Conditionnement HDPE : BE276963 CRESTOR 10 mg : plaquette thermoformée : BE250187 - Conditionnement HDPE : BE250205 CRESTOR 20 mg : plaquette thermoformée : BE250223 - Conditionnement HDPE : BE250241 CRESTOR 40 mg : plaquette thermoformée : BE250266 - Conditionnement HDPE : BE250284 **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** A. Date de dernière mise à jour du résumé des caractéristiques du produit : mars 2010. B. Date de l'approbation du résumé des caractéristiques du produit : 05/2010. «Licensed from Shionogi & Co Ltd, Osaka Japan».

CRESTOR 5 mg · 28 comprimés · € 25,44
CRESTOR 10 mg · 28 comprimés · € 32,51
CRESTOR 10 mg · 98 comprimés · € 86,37
CRESTOR 20 mg · 28 comprimés · € 47,29
CRESTOR 20 mg · 98 comprimés · € 132,80
CRESTOR 40 mg · 28 comprimés · € 79,72
CRESTOR 40 mg · 98 comprimés · € 207,11

Vivre plus longtemps le cœur tranquille
Nouvelle indication chez l'adulte :
Prévention d'événements cardiovasculaires importants chez le patient présentant un risque élevé de premier événement cardiovasculaire*
* Indication complète, voir RCP
Aidez à protéger vos patients à risque cardiovasculaire avec CRESTOR®
AstraZeneca
CRESTOR®
rosuvastatine
L'efficacité d'emblée

NS 2358-07-10

Dr Louis Boisanté
Cardiologue

L'expert du mois

Dr Louis Boisanté
Cardiologue
Centre Hospitalier Emile Mayrisch (CHEM)

Les guidelines en point de mire

Au sein de la Société Luxembourgeoise de Cardiologie, le Docteur Boisanté a une mission bien spécifique pour les années à venir: œuvrer à l'implémentation des guidelines en pratique clinique. C'est dans ce cadre que nous l'avons rencontré au retour de la grande foire de la cardiologie qu'est le congrès annuel de la *European Society of Cardiology*, qui se tenait cette année à Stockholm.

Dr Boisanté: *Chaque année sont publiées de nouvelles recommandations. Sur l'année écoulée, nous avons reçu de la Société Européenne de Cardiologie une demi-douzaine de «pavés» d'information, représentant chacun des dizaines de points précis, le tout agrémenté de nombreux sous-chapitres. Le problème est alors la lisibilité globale pour le praticien, et ce tant pour le cardiologue que pour le généraliste. Il est dès lors essentiel de faire un travail de synthèse, et de mettre en place le cadre de la communication au corps médical.*

Percevez-vous des lacunes dans le maintien à jour des connaissances ?

Dr Boisanté: *Fort heureusement, non. Au Luxembourg, nous disposons de plusieurs évaluations concrètes en la matière. On peut notamment citer l'étude menée par le Docteur Fouzia Belbachir, qui s'est intéressée au traitement de l'hypertension artérielle en médecine générale. Cette étude, reposant sur un questionnaire ouvert, a montré que les guidelines étaient globalement bien appliquées, même si certains points étaient perfectibles, comme la mesure de la pression artérielle bras-jambe, importante pour le diagnostic des artériopathies des membres inférieurs. Une autre thèse, en cours de finalisation, porte sur le traitement de l'insuffisance cardiaque. Ce type d'évaluation est intéressant sur le plan de la formation continue.*

Dans quels domaines devons-nous attendre de grands bouleversements ?

Dr Boisanté: *C'est clairement dans le domaine de l'anticoagulation, et notamment de la prise en charge de la fibrillation auriculaire, que nous connaîtrons une révolution avec l'avènement des nouveaux anticoagulants. D'ores et déjà, nous disposons de nouvelles recommandations, communiquées à Stockholm sous l'étude d'un groupe de 25 cardiologues européens, qui remplacent la version antérieure – datant de 2006, alors communes avec l'AHA et l'ACC.*
Ces recommandations concernent d'une part l'anticoagulation et d'autre part le traitement antiarythmique des patients en fibrillation auriculaire. Pour l'anticoagulation, l'accent est principalement mis sur l'évaluation du risque à la fois thromboembolique et hémorragique, au travers de 2 nouveaux scores: CHADS-VASc pour le risque ischémique et HASBLED pour le risque hémorragique. CHADS-VASc tient mieux compte, par rapport au score CHADS2 en vigueur, du facteur âge, du sexe et de la présence d'une maladie artérielle. Pour HASBLED sont pris en compte les antécédents hémorragiques, l'instabilité de l'INR et l'alcoolisation notamment. Ces deux scores permettent donc de pondérer l'indication du traitement anticoagulant. Par contre, les nouveaux anti-thrombotiques ne sont pas – pas encore – intégrés dans les recommandations.

Quelles sont les autres avancées thérapeutiques marquantes qui peuvent être soulignées ?

Dr Boisanté: *Outre les anticoagulants, nous devons encore mentionner la dronédarone (Multaq®), qui selon les recommandations de l'ESC devrait être envisagée en traitement de première intention chez les patients atteints de fibrillation auriculaire compte tenu de son absence d'effets secondaires thyroïdiens.*
Enfin, le Pr Michel Komajda, de la Pitié-Salpêtrière (Paris) a présenté les résultats de l'étude SHIFT qui a montré le

bénéfice de l'ivabradine (Procoralan®) dans l'insuffisance cardiaque. Ces résultats, très attendus, ont montré que l'adjonction d'ivabradine chez des insuffisants cardiaques recevant déjà un traitement optimal, réduit de 18 % l'incidence de la mortalité cardiovasculaire et des hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque, index composite constituant le critère principal de l'étude (HR - 0.82, IC 90 % 0,75 - 0,90 ; p < 0,0001). Ces résultats sont importants, et l'on parle aujourd'hui d'une nouvelle classe thérapeutique, ouvrant une nouvelle voie dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

Plus de cent communications

sur les maladies coronariennes

Le thème principal du congrès européen de cardiologie était clairement les maladies coronariennes, auxquelles ont été consacrées plus de cent sessions scientifiques à Stockholm, avec en point d'orgue la présentation de la *Euro Heart Survey* par le Professeur Schiele (Besançon).

Dr Boisanté: *Ce registre – EHS ACS III, pour Euro Heart Survey Acute Coronary Syndromes III – a porté sur 7655 patients présentant un syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST entre 2006 et 2008. Le but était d'étudier le temps de reperfusion (rapidité d'intervention), le taux de reperfusions (efficacité) et la manière de reperfuser (utilisation de stents, etc). Les résultats ont montré une amélioration des performances, le pourcen-*

Luxembourg au top
Le congrès de l'ESC est aussi l'occasion pour chaque société nationale de présenter ses activités aux autres sociétés membres. Et dans le cas du Grand-Duché, de rappeler la très enviable de position nationale au Euro Consumer Heart Index (Health Consumer Powerhouse).

© Luc Defforenne

tage de patients reperfusés passant par exemple de 77% en 2006 à 81% en 2008. De même, le pourcentage de patients reperfusés dans les premières heures est passé de 53% en 2006 à 63% en 2008. Enfin, 64% des patients ont bénéficié d'une angioplastie primaire en 2008, alors qu'ils n'étaient que 52% en 2006.

Quelles ont été les clés de cette amélioration ?

Dr Boisanté: *Le point marquant est l'amélioration de l'organisation des centres – sur les 136 centres participants, avec un délai de début de thrombolyse passant de 20 à 15 minutes, et un délai d'angiographie passant de 60 à 45 minutes. A noter qu'il est de plus en plus difficile d'améliorer ces délais, car 1/5 du délai seulement est intrahospitalier. Les 4/5 sont constitués par le délai pré-hospitalier.*

A Luxembourg, en la matière, peut-on imaginer d'encore améliorer des résultats unanimement reconnus comme excellents ?

Dr Boisanté: *C'est effectivement difficile, mais nous y œuvrons. Un réseau a par exemple été mis en place avec les anesthésistes et les urgentistes pour affiner encore la rapidité de prise en charge, par exemple via l'utilisation d'un modem permettant de transmettre des électrocardiogrammes afin de pouvoir transférer directement le patient à l'INCCI sans passer par les urgences de l'hôpital.*

Plan d'action: synergies et efficacité

A l'agenda: renforcer les ponts avec le Conseil Scientifique et l'Alformec, notamment.

Dr Boisanté: *Au niveau des grands pays, il est relativement aisé pour les sociétés membres de l'ESC de mettre en place des groupes de travail ayant pour mission de traduire les recommandations à l'échelle nationale. Notre approche, à Luxembourg, doit être pragmatique: il est inutile de refaire ce qui a déjà été fait. Et d'autre part, nous devons utiliser les synergies. Ainsi, je vais évidemment me tourner vers le Dr Schummer, qui accomplit un travail d'Evidence-Based Medicine au sein du Conseil Scientifique, afin de mettre en place une concertation et de nous associer pour les recommandations en cardiologie. C'est dans cette optique, d'ailleurs, que j'ai posé ma candidature afin de rejoindre le groupe de travail cardiologie du Conseil Scientifique, en qualité de représentant de la Société Luxembourgeoise de Cardiologie. On pourrait également envisager d'organiser avec les organisations de formation en médecine générale, si elles le souhaitent, une réunion sur les nouvelles recommandations en vigueur en cardiologie.*

REGARD SUR LES CONGRÈS

A côté des manifestations comme l'ESC, d'autres organisations à taille plus humaine permettent de faire la synthèse des nouveautés en cardiologie. Le préféré du Dr Boisanté est le «Fuster».

Dr Boisanté: *Les congrès tels que l'ESC, l'AHA ou l'ACC pêchent par gigantisme. Avec autant de sessions parallèles, il est indispensable de bien préparer son programme, mais on ne peut tout couvrir. En revanche, sur le plan des contacts avec les confrères étrangers et les autres sociétés scientifiques, il s'agit d'événements majeurs.*
En ce qui concerne la formation continue, ma préférence se porte sur une réunion comme l'Annual New York Cardiovascular Symposium, plus couramment appelé Fuster (du nom de son directeur et fer de lance le Pr Valentin Fuster), qui se tient chaque année en décembre à New-York. Rassemblant 1000 à 2000 cardiologues, ce symposium propose – dans une seule salle – un programme intensif de trois jours, où les sujets traités par des experts internationaux permettent une réelle mise à jour structurée des connaissances sur les «Major Topics in Cardiology Today». Un must…

Prochaine édition: 43rd Annual New York Cardiovascular Symposium – 10-12 décembre 2010

Des preuves à grande échelle.[1]

Un nouveau comprimé plus petit.

Lipitor, avec sa nouvelle taille et forme, continue à offrir les mêmes bénéfices cardiovasculaires[2] qu'auparavant.

Vous pouvez rassurer vos patients, leur traitement leur offrira toujours la même réduction du risque cardiovasculaire.[2]

	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Nouveaux comprimés*	10	20	40	80
Anciens comprimés*	10	20	40	80

*Taille réelle.

DENOMINATION: Lipitor 10 mg comprimés pelliculés. Lipitor 20 mg comprimés pelliculés. Lipitor 40 mg comprimés pelliculés. Lipitor 80 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** chaque comprimé pelliculé contient 10mg, 20mg, 40mg ou 80mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydraté). **FORME PHARMACEUTIQUE:** Comprimés pelliculés. Lipitor 10 mg: comprimés pelliculés blancs et ronds, avec la mention '10' gravée sur une face et 'ATV' sur l'autre. Lipitor 20 mg: comprimés pelliculés blancs et ronds, avec la mention '20' gravée sur une face et 'ATV' sur l'autre. Lipitor 40 mg: comprimés pelliculés blancs et ronds, avec la mention '40' gravée sur une face et 'ATV' sur l'autre. Lipitor 80 mg: comprimés pelliculés blancs et ronds, avec la mention '80' gravée sur une face et 'ATV' sur l'autre. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES: Hypercholestérolémie:** Lipitor est indiqué comme traitement adjuvant au régime alimentaire pour abaisser les taux élevés de cholestérol total, de LDL-cholestérol, d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire, y compris l'hypercholestérolémie familiale (variante hétérozygote) ou l'hyperlipidémie combinée (mixte) (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), lorsque la réponse au régime alimentaire et à d'autres mesures non pharmacologiques s'avère insuffisante. Lipitor est également indiqué pour diminuer le taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol (LDL-C) chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote, en traitement adjuvant à d'autres thérapies hypolipidémiantes (p.ex. LDL-aphérèse) ou lorsque de telles thérapies ne sont pas disponibles. **Prévention des maladies cardiovasculaire :** Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients estimés à haut risque de faire un premier événement cardiovasculaire (voir rubrique 5.1), en complément de la correction des autres facteurs de risque. **POSOLOGIE et MODE D'ADMINISTRATION:** Avant d'instaurer un traitement par Lipitor, il y a lieu de prescrire un régime hypocholestérolémiant standard qui sera poursuivi pendant le traitement au LIPITOR. La posologie sera individualisée en fonction des taux initiaux de LDL-C, des objectifs thérapeutiques et de la réponse du patient La posologie initiale usuelle est de 10 mg/jour en une prise. Des intervalles d'au moins 4 semaines doivent être respectés entre les ajustements posologiques. La dose maximale est de 80 mg en une prise par jour. Chaque dose quotidienne d'atorvastatine est administrée en une seule prise. Les comprimés peuvent être administrés à tout moment de la journée, avec ou sans nourriture. Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée (mixte) : la majorité des patients sont sous contrôle avec 10 mg de Lipitor en une prise par jour. La réponse thérapeutique s'observe en 2 semaines et est habituellement maximale au bout de 4 semaines. Cette réponse persiste lors d'un traitement chronique. Hypercholestérolémie familiale hétérozygote: les patients débuteront par une prise quotidienne de 10 mg de Lipitor. Les doses seront alors individualisées et ajustées toutes les 4 semaines jusqu'à 40 mg par jour. Ensuite, soit la dose pourra être augmentée jusqu'à un maximum de 80 mg par jour, soit un chélateur de l'acide biliaire pourra être combiné à une prise quotidienne de 40 mg d'atorvastatine. Hypercholestérolémie familiale homozygote: dans une étude en usage compassionnel chez 64 patients, l'information confirmée concernant les récepteurs LDL était disponible chez 46 patients. Chez ces 46 patients, la diminution moyenne du LDL-C était d'environ 21%. L'atorvastatine a été administrée à des doses allant jusqu'à 80 mg/jour. La posologie d'atorvastatine chez les patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale homozygote est de 10 à 80 mg par jour. L'atorvastatine ne doit être utilisée chez ces patients qu'en tant que traitement adjuvant à d'autres thérapies hypolipidémiantes (p. ex. LDL-plasmaphérèse) ou lorsque de telles thérapies ne sont pas disponibles. Prévention des maladies cardiovasculaires: dans les études de prévention primaire, la dose était de 10 mg/jour. Une augmentation de la posologie peut être nécessaire pour atteindre le taux de LDL-C spécifié selon les recommandations en vigueur. Posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale: l'insuffisance rénale n'a aucune influence sur les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine ni sur les effets hypolipidémiants de Lipitor; il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la posologie chez ce type de patients. Patient âgé: l'efficacité et la sécurité d'emploi aux doses recommandées chez les patients âgés de plus de 70 ans sont similaires à celles observées dans la population générale. Pédiatrie: l'utilisation en pédiatrie doit être pratiquée uniquement par des spécialistes. L'expérience en pédiatrie se limite à un petit nombre de patients (4 - 17 ans) souffrant de dyslipidémies sévères, telles que l'hypercholestérolémie familiale homozygote. La dose initiale recommandée chez ces patients est de 10 mg d'atorvastatine par jour. Cette dose peut être augmentée jusqu'à 80 mg par jour, selon la réponse et la tolérance. Les données de sécurité concernant le développement n'ont pas été évaluées chez ces patients. **CONTRE-INDICATIONS:** Lipitor est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients du médicament, une affection hépatique active ou des élévations persistantes inexpliquées des transaminases sériques dépassant 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), une myopathie et durant la grossesse ou l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthode contraceptive appropriée. **EFFETS INDESIRABLES:** Les effets indésirables les plus fréquents sont surtout gastro-intestinaux, notamment constipation, flatulence, dyspepsie et douleurs abdominales. Ils s'améliorent généralement avec la poursuite du traitement. Moins de 2% des patients ont été exclus des essais cliniques en raison d'effets indésirables dus à Lipitor. Le tableau suivant présente le profil des effets indésirables de Lipitor sur base des données issues des études cliniques et d'une vaste expérience acquise depuis la commercialisation du produit. Les fréquences estimées des événements sont classées de la façon suivante: fréquents (> 1/100, < 1/10); peu fréquents (> 1/1000, < 1/100); rares (> 1/10000, < 1/1000); très rares (< 1/10000). Affections gastro-intestinales: Fréquents: constipation, flatulence, dyspepsie, nausée, diarrhée. Peu fréquents: anorexie, vomissement. Affections hématologiques et du système lymphatique: Peu fréquents: thrombocytopénie. Affections du système immunitaire: Fréquents: réactions allergiques. Très rares: anaphylaxie. Affections endocriniennes: Peu fréquents: alopécie, hyperglycémie, hypoglycémie, pancréatite .Affections psychiatriques: Fréquents: insomnie. Peu fréquents: amnésie. Affections du système nerveux : Fréquents: céphalée, vertiges, paresthésie, hypoesthésie. Peu fréquents: neuropathie périphérique. Très rare : dysgueusie. Affections oculaires : Très rares : troubles visuels. Affections hépatobiliaires: Rares: hépatite, jaunisse cholestatique. Très rares : insuffisance hépatique. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Fréquents: rash cutané, prurit. Peu fréquents: urticaire. Très rares: œdème de Quincke, rashes bulleux (y compris érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique). Affections de l'oreille et du labyrinthe. Peu fréquent : acouphène. Très rares : perte d'audition. Affections musculo-squelettiques et systémiques: Fréquents: myalgie, douleur articulaire. Peu fréquents: myopathie. Rares: myosite, rhabdomyolyse, crampes musculaires. Très rares : rupture de tendon. Affections des organes de reproduction et du sein: Peu fréquents: impuissance. Très rares : gynécomastie. Troubles généraux: Fréquents: asthénie, douleur thoracique, dorsalgie, œdème périphérique, fatigue. Peu fréquents: malaise, gain de poids. Investigations: comme avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, une élévation des taux de transaminases sériques a été rapportée chez des patients sous traitement au Lipitor. Ces élévations étaient habituellement mineures et transitoires et n'ont pas requis l'interruption du traitement. Des élévations cliniquement importantes (>3 fois la LSN) des transaminases sériques sont apparues chez 0,8% des patients sous Lipitor. Ces élévations étaient dose-dépendantes et furent réversibles chez tous les patients. Lors des études cliniques, des élévations des taux de créatine phosphokinase (CPK) (> 3 fois la LSN) ont été notées chez 2,5% des patients sous Lipitor, ce qui était similaire aux autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Des concentrations de plus de 10 fois la LSN sont apparues chez 0,4% des patients sous Lipitor. **MODE DE DELIVRANCE:** Lipitor est soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** PFIZER S.A., Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique. **NUMEROS D'AMM:** Lipitor 10 mg: BE184082 - Lipitor 20 mg: BE184073 - Lipitor 40 mg: BE184064 - Lipitor 80 mg: BE232933. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 11/2009

Référence : 1. Bandyopadhyay P. *Drugs of Today* 2004, **40** (7):621-631. **2.** Colhoun HM *et al. Lancet* 2004; **364**: 685-696.
Date de préparation : juin 2010. **Code article :** LIPI10Z0010494.

LIPITOR
atorvastatine

Votre décision

Faut-il garder l'index ?

L'indexation automatique des salaires sera le sujet chaud de la rentrée politique. Les patrons n'en veulent plus, les syndicats n'entendent pas lâcher prise et le gouvernement tranchera…

Florence Anselme

«Le gouvernement ne se laissera pas prendre en otage par les partenaires sociaux», a prévenu le Premier ministre Jean-Claude Juncker, lors d'une de ses rares apparitions devant la presse au début du mois d'août. Le chef du gouvernement a menacé de prendre une décision sur le sort de l'indexation automatique des salaires sans négociations au sein de la «Tripartite» et sans négociations entre les patrons et les syndicats, dont les positions irréconciliables vont mettre à rude épreuve le fameux modèle social luxembourgeois. Jean-Claude Juncker a menacé de préparer, avant de les soumettre au Parlement, des mesures pour relancer la compétitivité des entreprises luxembourgeoises. La piste de la restauration de cette compétitivité ne passe pas uniquement par une modulation, voire une suppression de l'index. «Cet automne constituera un test de résistance pour le modèle social luxembourgeois» a affirmé le Premier ministre.

En avril, Jean-Claude Juncker avait proposé de limiter le poids des produits pétroliers dans l'indice national des prix à la consommation et d'introduire parallèlement la gratuité des transports en commun pour les salariés du Luxembourg afin de maintenir leur niveau de vie. Les grandes centrales syndicales s'étaient vigoureusement opposées à cette proposition, aussitôt abandonnée par le gouvernement. L'indexation a été déclenchée le 1er juillet dernier avec une hausse généralisée de 2,5% des salaires, suscitant par la même occasion la colère des patrons qui n'ont pas hésité à manifester devant la Chambre des députés.

Compétitivité de l'économie

Le Statec (Service national de Statistiques) a récemment estimé que la modération actuelle de l'inflation devrait se poursuivre en 2011 avec un taux prévu de 1,6% (2,1% en 2010) et devrait aussi contenir la hausse des salaires, limités par le niveau historiquement élevé du chômage (6% en 2010 et 6,3% l'année suivante). Toujours selon le Statec, la prochaine indexation ne devrait pas intervenir avant le mois de février 2012, sauf en cas de nouvelle flambée des prix pétroliers (dans ce cas, une nouvelle tranche indiciaire pourrait être déclenchée en juillet 2011).

Le Premier ministre Jean-Claude Juncker s'est engagé à trouver, cet automne, des pistes pour préserver la compétitivité de l'économie luxembourgeoise, sans trop s'attaquer à ce qui s'apparente comme une des «vaches sacrées» du Luxembourg. Aucune information n'a encore filtré sur les intentions du gouvernement, le Premier ministre a juste indiqué «avoir des idées en tête» dont la faisabilité et l'impact financier seraient actuellement à l'étude par ses services. Le gouvernement réservera évidemment la primeur de ses plans aux partenaires sociaux, si toutefois ils montrent suffisamment de bonnes dispositions pour se remettre à la table des négociations de la «Tripartite».

En attendant, c'est la surenchère pour démontrer la solidité des thèses de chacun: le patronat entend donner la preuve par trois de l'intolérance à la reprise pour les entreprises à l'indexation automatique des salaires tandis que les tenants du système essaient de leur côté l'absence de corrélation entre l'index et l'inflation (il n'y a pas de phénomène d'auto-allumage). De son côté, le président de la Banque centrale du Luxembourg, Yves Mersch, a apporté sa «contribution» en affirmant sans ambages que l'appartenance du

Luxembourg à la zone euro n'était pas «compatible» avec le maintien du système actuel d'indexation.

Dans une publication du mois de juillet, la Chambre des salariés a souhaité apporter à son tour sa «pierre» dans le débat sur la question du système d'indexation automatique des salaires, avec l'idée bien accrochée qu'il ne faut pas y toucher et qu'une tranche indiciaire «n'est en fait rien d'autre que le rattrapage d'une augmentation des prix qui a déjà eu lieu et dont les entreprises ont déjà profité». «Une tranche indiciaire, poursuit la Chambre des salariés, permet en effet uniquement aux ménages de récupérer la valeur du salaire qu'ils avaient auparavant». Aux yeux de cette organisation, l'index constitue un «outil global de politique salariale» qui garantit une revalorisation de salaire à tout le monde, d'autant que la moitié des salariés ne serait pas couverte par une convention collective. Aussi, la tranche indiciaire est la seule revalorisation garantie.

La Chambre des salariés considère également, dans son étude, l'index comme un «atout pour l'économie» qui joue un rôle non négligeable sur le dynamisme de l'économie en dopant notamment la consommation finale des ménages.

Un miroir aux alouettes

Un plafonnement de l'index, telle la proposition formulée au printemps dernier par le gouvernement (deux fois le salaire social minimum fut une piste de travail), n'entraînerait pas de justice sociale ni d'effets de redistribution dans une limitation de l'indexation aux seuls «petits salaires». «C'est par le système fiscal que s'opère la redistribution favorisant une certaine justice sociale», indique le rapport. «Rendre l'indexation plus sociale, ajoute l'organisation, passe par une adaptation du barème fiscal». «Le plafonnement de l'indexation, résume enfin la Chambre des salariés, ne serait qu'un miroir aux alouettes social, un leurre au détriment de la cohésion sociale, tout bénéfice pour les entreprises: donner moins aux échelons supérieurs de rémunération n'apporte absolument rien de plus aux échelons inférieurs, mais profite bel et bien à l'excédent des entreprises pourtant déjà ultra-dynamiques».

Un rapprochement des positions des partenaires sociaux sera un exercice d'équilibriste pour le chef du gouvernement luxembourgeois. Les données scientifiques, dénuées de partialité, sur les effets nocifs ou positifs de l'indexation sont assez récentes. Le lien direct avec la perte de compétitivité des entreprises fait l'objet de très vives polémiques entre les camps.

> Le Premier ministre s'est engagé à trouver des pistes pour préserver la compétitivité de l'économie

Le directeur général du Statec, Serge Allegrezza, avait été appelé au mois d'avril à intervenir devant les membres du comité «Tripartite» et parler, chiffres à l'appui, de la «perte progressive de la compétitivité globale». Après son échec à la «Tripartite» pour tenter d'imposer un moratoire de deux ans sur le mécanisme ou sa limitation à deux fois le salaire social minimum, le Premier ministre aura peu de raisons pour renoncer lors de la reprise des discussions à l'automne.

Les chiffres présentés par Serge Allegrezza au printemps dernier devant la «Tripartite» montrent que, considérée en termes nominaux, l'évolution du coût salarial unitaire (CSU) a progressé de près de 50% au Luxembourg entre 1995 et 2009, contre 0,3% en Allemagne, 27,9 % en France et 27,9 % en moyenne dans la zone euro.

Le Statec et le Centre de recherche public Henri Tudor (CRP) ont entamé des travaux pour le compte de l'Observatoire de la Compétitivité afin de mettre en place au niveau national un nouvel outil d'évaluation de la productivité au Luxembourg, de son évolution en fonction des différents secteurs d'activité (important pour une économie encore tirée par sa place financière et dont l'importance peut fausser les statistiques ainsi que leur interprétation) et de son positionnement par rapport à ses partenaires en Europe. Les chercheurs ont ainsi mis au point un instrument spécifique, baptisé Luxklem, pour mesurer la productivité totale des facteurs (PTF) de l'économie du Luxembourg. Les données utilisées par l'Observatoire de la Compétitivité (dépendant du ministère de l'Économie et du Commerce extérieur) couvrent la période de 1995 à 2008. Elles montrent que si le Luxembourg a le plus haut niveau de productivité du travail de l'Europe des 15, la croissance de la productivité du travail et de la productivité totale des facteurs sont les plus faibles.

Le taux de croissance de la productivité du travail, mesuré par les chercheurs du Statec et du CRP, a ainsi accusé une dégradation de 8,03 % en 2008. Les travaux d'organismes internationaux et européens obtiennent pour le Luxembourg des séries un peu moins alarmantes, qui ne remettent cependant pas en cause la pertinence des données présentées récemment par le Statec: ainsi, le taux de croissance de la productivité du travail se limite à une perte de 5,5 % pour l'OCDE et de 4,2 % pour Eurostat. Le taux de croissance de la PTF est passé pour le Luxembourg de 1,2 % entre 1996 et 2007 à 0,5 % entre 1995 et 2008, à quoi s'ajoute 0 % de gain d'efficacité pour les deux périodes et un taux de progrès technique qui s'est également dégradé à 0,5 %.

L'évolution négative de la productivité, selon les chiffres officiels, donne ainsi de bonnes cartes en main au gouvernement de Jean-Claude Juncker pour faire évoluer le système de l'indexation automatique des salaires vers un nouveau modèle. ■

2

La résistance des **mythes**

*C'est un fait: **Cuba** a l'art de cultiver ses mythes. **Le Che**, immortalisé par **Korda**, continue bien malgré lui à vendre son sex-appeal sur des t-shirts. **Hemingway** se consomme au bar du coin, l'image de l'écrivain noyée dans une bonne rasade de rhum agricole. Quant aux Belles Américaines, Cadillac, Ford Fairlane, Chevrolet Bel Air, Pontiac, Plymouth, Oldsmobile, elles poursuivent leur route, faisant rêver le touriste auquel elles prouvent – assez ironiquement par ailleurs – l'existence d'une époque prérévolutionnaire...*

Servane Calmant

Y'a pas photo ! Le célèbre cliché pris par **Alberto Korda** en 1960 et le montage d'images créé ensuite par **Warhol** ont rendu **Le Che** plus populaire chez nous que ses actes révolutionnaires. Chez nous, mais pas à Cuba ! La fameuse île des Caraïbes n'est pas prête d'oublier ce jeune étudiant en médecine devenu commandant de la guérilla internationaliste. «*L'homme qui luttait pour les pauvres*», comme on dit là-bas... Désormais icône des (rares) mouvements révolutionnaires du monde entier, et quoique objet de nombreuses critiques qui l'accusent d'avoir exécuté des innocents (la face cachée du bellâtre ?), **Ernesto Guevara** continue à vendre son idéologie – «*La revolucion siempre, hasta la victoria*» – sur des panneaux propagandistes de **La Havane**, centre administratif, politique et culturel du pays, ne l'oublions pas. Quant à la fameuse **Place de la Revolution**[1], elle impose le portrait géant du Comandante, jouxtant celui de l'ami Fidel.

Pourtant, tout se perd... Car si Che reste accroché sur de nombreux murs voire s'il orne carrément des poteries, il semble moins présent qu'il y a dix ans, date de notre premier voyage en terres cubaines. Un signe ? À tempérer. Lors

4

des défilés du 1er mai, la Journée internationale des travailleurs, l'homme revient hanter les esprits, déchaînant invariablement les passions.

Moins photogénique et sexy que le Che, **Fidel Castro** trône aussi **Place de la Révolution**. Son ancien tank est d'ailleurs placé face au **Musée de... la Révolution**. Révolutionnaire donc pour les uns, dictateur pour les autres, l'homme a raccroché du pouvoir en 2008, laissant sa place à son frère Raul... Concrètement cependant, il reste toujours très présent et très très influent à Cuba.

Dear Hemingway

Voici l'Américain le plus aimé des Cubains ! Normal, **Ernest Hemingway** aimait le rhum, la fête et les femmes. La littérature aussi. Aujourd'hui, la vieille **Havane** (déclarée Patrimoine culturel de l'humanité en 1982) cultive volontiers le mythe Hemingway, incitant les amoureux du *Vieil Homme et la Mer* à visiter ses lieux de prédilection, voire de perdition: le bar **El Floridita** et le resto **La Bodeguita del Medio**[3] – où déguster une cuisine locale (poulet, riz, haricots noirs) point du tout raffinée (soyez prévenu, on mange mal à Cuba) et un mojito né, dit-on, dans ces murs. Fière de sa **Promenade du Prado**, la longue avenue du bord de mer que l'on arpente le soir venu, **La Havane** se vit évidemment aussi de nuit, au rythme des bars ouverts à même les rues ou des cabarets, dont le célébrissime **Tropicana**. On y dort néanmoins, et pourquoi pas dans un beau bâtiment rose de style colonial, au coeur de la vieille ville ? L'hôtel **Ambos Mundos** (demandez des chambres avec fenêtres !) où Hemingway séjourna dans les années '30 pour y écrire *Pour qui sonne le glas ?*, offre un décor délicieusement désuet (vétuste, diront certains) qui promet un vrai retour dans le temps. Le service y est, disons, très laxiste, mais le bar, situé sur le toit, offre une vue magnifique sur la baie de La Havane. Va pour un mojito donc...

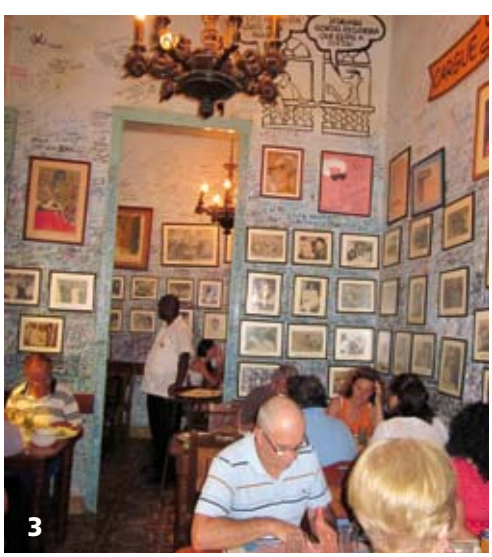
Belles Américaines, Lada et MZ

Cadillac, Pontiac, Plymouth, Oldsmobile,... elles sont toutes là pour rappeler qu'un jour Cuba fut l'arrière-cour des États-Unis. À l'époque, l'argent coulait à flots et les Belles Américaines [2] s'exportaient ici en nombre. Avec la révolution, leurs propriétaires ont émigré à Miami, laissant derrière eux un parc automobile inchangé depuis les années '60. Désormais classées patrimoine national (et souvent reconverties en taxis), elles sont chouchoutées par les Cubains qui se feront un plaisir, contre quelques pièces, de vous inviter à monter à bord de ces fabuleuses caisses, pour faire un tour de la ville. L'occasion, par ailleurs, de croiser leurs concurrentes: les Lada envoyées par les Russes dans les années '70 et '80 ! Et les anciennes motos de l'ex-RDA, telle la désormais vintage MZ *(Motorradwerk Zschopau* puis *Motorrad und Zweirawerk)* née après la Seconde Guerre mondiale...

Villes coloniales

Après la vieille ville de La Havane et Trinidad, **Cienfuegos**[4] (située à +- 225km de la capitale) est la 3e cité cubaine à recevoir les honneurs de l'Unesco. Pas étonnant, au vu de son centre historique particulièrement bien conservé. Fondée au début du XVIIIe siècle par des Espagnols, cette ancienne cité marchande a ensuite été peuplée par les Français qui y ont construit de magnifiques bâtiments néoclassiques. Vous préférez les belles bâtisses baroques ? Direction le splendide **palais Ferrer** qui accueillit le quotidien *El Sol* ou le **palais del Valle**, joyau architectural devenu casino sous la gouvernance de Batista, et transformé aujourd'hui en restaurant. Surnommée la «Perle du Sud», Cienfuegos est située au fond d'une des plus belles baies de la mer des Caraïbes et son artère principale (4km), appelée **Le Prado**, appelle bien

1


3

évidemment à la flânerie...
Trinidad ensuite, la préférée de nombreux visiteurs, qui la surnomment la **Ville Musée de Cuba**. Et pour cause, les grandes familles, les «aristocrates du sucre» du 18e, affichèrent ici leurs arrogantes fortunes: palais seigneuriaux, vastes demeures centenaires, places et églises conservent la splendeur de la ville fondée en 1514. À chaque coin de rue également, de belles maisons, certes plus modestes, mais qui arborent toutes fièrement des **rejas** – les cages en fer forgé qui décorent les fenêtres – et de hautes portes cochères. Certains pourront reprocher à Trinidad d'être quasiment figée dans le temps, c'est faute sans doute d'y avoir passé une soirée ! Car la nuit venue, pas un bar qui ne s'ouvre pour célébrer la salsa et jouer *Hasta Siempre (avec toi pour toujours)*, magnifique chanson écrite en 1965 par **Carlos Puebla**, à la gloire du Che au moment où il quitte Fidel pour l'Afrique. On se souviendra de ce refrain, on ne peut plus élogieux: «*Ici reste la clarté, la profonde transparence, de ta chère présence, commandant Che Guevara*»... Un deuxième mojito ?

Merci l'État...

On a beaucoup écrit sur la carte de rationnement, notamment qu'elle affamait le peuple cubain.... Il s'agit en fait d'un livret qui définit les quantités de nourriture et de biens de première nécessité (riz, sucre, sel, café, poisson en boite, huile, poulet, mais aussi savons pour la lessive et pour le bain et dentifrice) que le gouvernement vend aux citoyens dans des magasins d'État, au prix plancher évidemment. Le gouvernement lui-même reconnaît que les quotas définis par mois suffisent en réalité pour une douzaine de jours. La population est ensuite invitée à se fournir dans les marchés agricoles ou dans les «magasins de prix différenciés», où les prix sont fort malheureusement excessivement élevés – une majorité des travailleurs cubains, faut-il le rappeler, gagnant à peine l'équivalent de 10 euros/mois. Selon notre guide officielle, le débat sur la suppression du livret de rationnement serait prochainement à l'ordre du jour du Conseil des ministres. Mais comme le disent si souvent les Cubains: *no es facil...* ■

Y LOGER

>>> Hôtel Iberostar Varadero ***
Un *all inclusive* de facture classique, magnifiquement situé au bord d'une plage de sable fin. Neckermann propose un séjour de 7 nuits (chambre double en ultra *all inclusive*), àpd 1.499 euros/pers.

>>> Hôtel Iberostar Laguna Azul **(*)**
Moins cosy que le précédent, cet hôtel flambant neuf, offre par contre une formule *all inclusive* 24h/24. Neckermann propose un séjour de 7 nuits (chambre double en *all inclusive*), àpd 1.455 euros/pers.

>>> Hôtel Iberostar Trinidad ***
Notre coup de coeur: au centre de Trinidad, une magnifique architecture coloniale au charme fou. Neckermann propose un séjour de 7 nuits (chambre double avec petit-déjeuner), àpd 1.163 euros/pers.
www.neckermann.be - www.iberostar.com

AUTANT LE SAVOIR

>>> Documents exigés: passeport international, obligatoire pour les enfants également (valable encore 6 mois au moins après le retour) et une carte de touristes (comprise).
>>> Monnaie: prenez de préférence des euros que vous échangerez sur place en pesos convertibles cubains (CUC). Les dollars américains, faciles à écouler il y a dix ans, sont aujourd'hui régulièrement refusés.
>>> Heure locale/heure luxembourgeoise: -7 h en hiver; -6 h en été.
Infos sur Cuba: ***www.nunaarcuba.be***

Y ALLER

Neckermann propose un vol direct vers Varadero, le mardi et le dimanche. Notre conseil: prévoyez la Comfort class, elle offre un espace supplémentaire pour les jambes, un repas de qualité supérieure, du champagne, un digi players, un enregistrement séparé et 30kg de bagages.

CIRCUIT

Neckermann propose également des circuits (seul avec voiture de location ou guidé) pour découvrir Cuba. Le circuit guidé «Discover Cuba» est proposé à partir de 1.450 euros pour 7 nuits; le circuit en voiture de location «Cuba Libre» est proposé à partir de 1.399 euros pour 7 nuits, avec chambre et petit déjeuner.

Auberge gourmande à **Durbuy**

Elle a beau être la plus petite ville d'Europe, ***Durbuy****, en Belgique, n'en est pas moins une grande gourmande. Et ce ne sont pas* ***Frédéric Bruneel*** *et sa compagne* ***Angélique****, du* ***Clos des Récollets****, qui vont nous contredire !*

C'est joli Durbuy, la petite ville se profilant même comme destination-phare pour un week-end: la vallée de l'Ourthe offre en effet une grande variété de paysages, et un site malin (**www.randos.be**) renseigne sur les circuits de promenades pédestres, VTT, équestres, vélos, et même de poussettes ! Sans oublier la marche nordique, le kayak, le rafting, voire Durbuy en vespa (**www.vespadurbuy.be**) et, le parc de Durbuy Adventure (**www.durbuyadventure.be**).
Mais la vie au grand air, c'est bien connu, ça ouvre l'appétit ! Tant mieux, car nous sommes invités ce week-end au **Clos des Récollets**, une auberge gourmande sise au cœur même du piétonnier de la vieille ville.

Sobriété, modernité et tradition

Il y a dix ans, Frédéric et Angélique **Bruneel** achètent une maison de village en vieilles pierres, vouée à l'Horeca mais initialement créée dans une ancienne ferme. Le nom, charmant, est celui de moines franciscains: les récollets. On devine l'intérieur du Clos sobre, il l'est. Tissus écrus et bois naturel dans le plus pure style néo-rustique sont à l'honneur. Mais le contemporain n'est pas oublié, il habille par petites touches la réception de l'hôtel, le salon et surtout les huit chambres. Celles-ci ont été rénovées au printemps 2010 et, loin de tout effet bling bling, affichent de belles dimensions et une sobriété assumée et particulièrement zen.

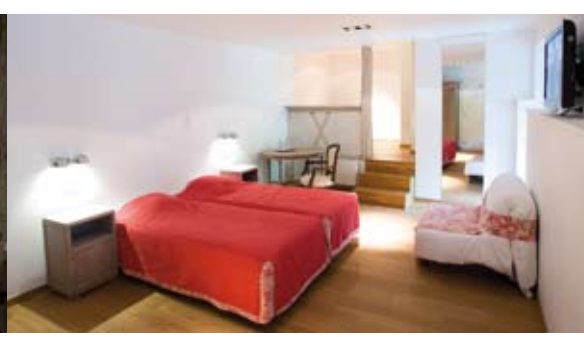
À table !

«*J'essaye que ma cuisine soit pointue, orchestrée autour de produits de grande qualité qu'il me plaît d'associer de façon singulière et personnelle. Je peux y adjoindre un rien de moléculaire mais pas trop. J'aime être attentif au détail, à la présentation et pardessus tout à la combinaison des goûts*», nous avoue Frédéric, dont la cuisine nous a particulièrement séduite. Rôdé à la créativité étoilée d'Yves Mattagne, le jeune chef jongle avec les saveurs et les textures, sans jamais sacrifier une savoureuse légèreté à l'esbroufe. Inoubliable, son carpaccio de noix de St Jacques, crème de cresson (à tomber !), caviar belge. Fabuleuse, sa couronne d'asperges, saumon fumé, jambon d'Ardenne fumé, crémeuse de petits poix et copeaux de truffes d'été. Cuisson parfaitement maîtrisée pour la couronne d'agneau en croûte de pain. Généreux plateau de fromages belges. Beaux flacons vineux des quatre coins du globe, où trône une *Loge d'Exception*: Meursault, Batard-Montrachet, Mouton Rotschild etc. Demain, c'est sûr, on ira se dépenser en VTT !

Bon plan

N'hésitez pas à privilégier les menus: 'du Clos' à 29 euros, gastronomique 6 services à 58 euros, 86 avec vins. Formule hébergement: 1 nuitée+petit déjeuner + menu gastronomique: 110,50 euros par personne. ■

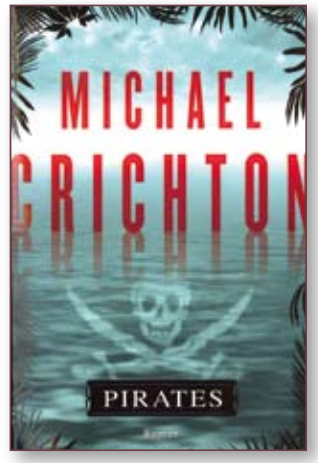
Le Clos des Récollets
Rue de la Prévôté 9 à 6940 Durbuy
Tél. 086/21 29 69, info@closdesrecollets.be,
www.closdesrecollets.be



Une rubrique de Servane Calmant

L'aventure continue...

Maître du roman à suspense, ***Michael Crichton*** *est mort en 2008 d'un cancer. Il nous laisse deux romans posthumes:* ***Pirates****, oeuvre achevée, et un manuscrit au titre non révélé et incomplet qui devrait sortir en 2012.*



Michael Crichton, Pirates, Robert Laffont éditions.

1665: la Jamaïque est une petite colonie britannique perdue au milieu des possessions espagnoles. On y croise pas mal de femmes dévergondées, de boucaniers et de poivrots – souvent frères de tripot –, ainsi que le capitaine Hunter, qui n'est pas à un acte de piraterie près. Il s'en va d'ailleurs réunir une petite équipe de malfrats pour s'emparer d'un galion espagnol gorgé d'or...

On lui doit *Next, Harcèlement, Le Monde perdu, Soleil levant, Jurassic Park*, c'est dire si Crichton n'a pas volé son étiquette de roi du techno-suspense. Le premier roman posthume qu'il nous lègue taquine pourtant un autre genre: le roman d'aventures, avec l'histoire, sanglante, d'un groupe de corsaires anglais en poste dans les Caraïbes. Trois cent pages nourries de détails vraisemblables voire véridiques sur les rhumeries, les bordels, les maladies tropicales, les rapports de force entre les empires britannique et espagnol, le tout rythmé par de nombreux, très nombreux, rebondissements. Le roman de la rentrée, à dévorer fissa. ■

Interroger la psychiatrie

En adaptant ***Shutter Island****, le best-seller de* ***Dennis Lehane, Martin Scorsese*** *plonge* ***Leonard DiCaprio*** *dans la tourmente d'un polar qui interroge les méthodes psychiatriques appliquées sur les malades mentaux après la Seconde Guerre mondiale.*

DVD Martin Scorsese. Shutter Island, Paramount.

Le Marshal Teddy (**DiCaprio**) débarque sur Shutter Island pour enquêter sur un institut psychiatrique censé soigner des patients particulièrement violents. Après trente minutes de confrontations avec des infirmiers, des malades, le chef psychiatre (**Ben Kingsley**) et le directeur (un ex-nazi interprété par **Max von Sydow**), le spectateur est amené à s'interroger sur les motivations du Marshal lui-même: pourquoi est-il sur cette île ? Quel est son objectif personnel ? Quels secrets nous cache-t-il ? Qui est réellement celui qui se prétend son adjoint (**Mark Ruffalo**) ?

À l'origine du film, le roman éponyme de **Dennis Lehane**, un polar terrifiant qui développe une histoire fonctionnant à plusieurs niveaux. Où celui qui traque devient celui qu'on traque. Où chaque personnage est dévoilé à travers une autre facette. Où le héros nous ment, se ment. Pour orchestrer cette descente aux enfers, Martin Scorsese, un maître pour la 4e fois en tandem avec **DiCaprio**. Parfaitement à l'aise avec les codes du film noir gothique (un peu moins avec ceux du fantastique - voyez les quelques scènes fantasmées), il réussit un polar crépusculaire, à plusieurs moment judicieusement effrayants, qui interroge une certaine psychiatrie d'après-guerre. Il va sans dire que le constat se révèlera aussi effroyable (si pas plus) que le drame qui se joue devant nous... ■

29/09/2010 de 18h à 20h

Störung des Sozialverhaltens

Lieu: CHNP – Centre Hospitalier Neuro-Psychiatrique
Orateur(s): Dr Michael Meusers (Gemeinschaftskrankenhaus Herdeke, Deutschland)

13/11/2010 de 8h30 à 13 h

Alformec – Gastroentérologie

Lieu: Hôtel Melia
Programme: Les allergies alimentaires: mythes et réalités, Stéatoses et stéato-hépatites non alcooliques: une nouvelle épidémie ?, Diverticulose et diverticulites: actualités, Aspects diagnostiques et thérapeutiques des incontinences et prolapsus du rectum, Le cancer du pancréas non résécable.
Orateur(s): D-A. Moneret-Vautrin, T. Asselah, W. Kruis, A. D'Hoore, M. Geissler.

19/11/2010

Journée d'Etude annuelle de la Clinique privée Dr E. Bohler

Lieu: Utopolis au Kirchberg
Programme: L'allaitement maternel, défis socioculturels
Orateur(s): C. Rollet, Dr J. Newman, I. Bayot, Dr Y. Wagener, J. Jauer Steichen, B. Monhonval, C. Duvivier
Inscriptions et renseignements:
catherine.buffard@cbk.lu – Tél.: 00 352 26 333 9201 – www.cbk.lu

8/12/2010 de 18h à 20 h

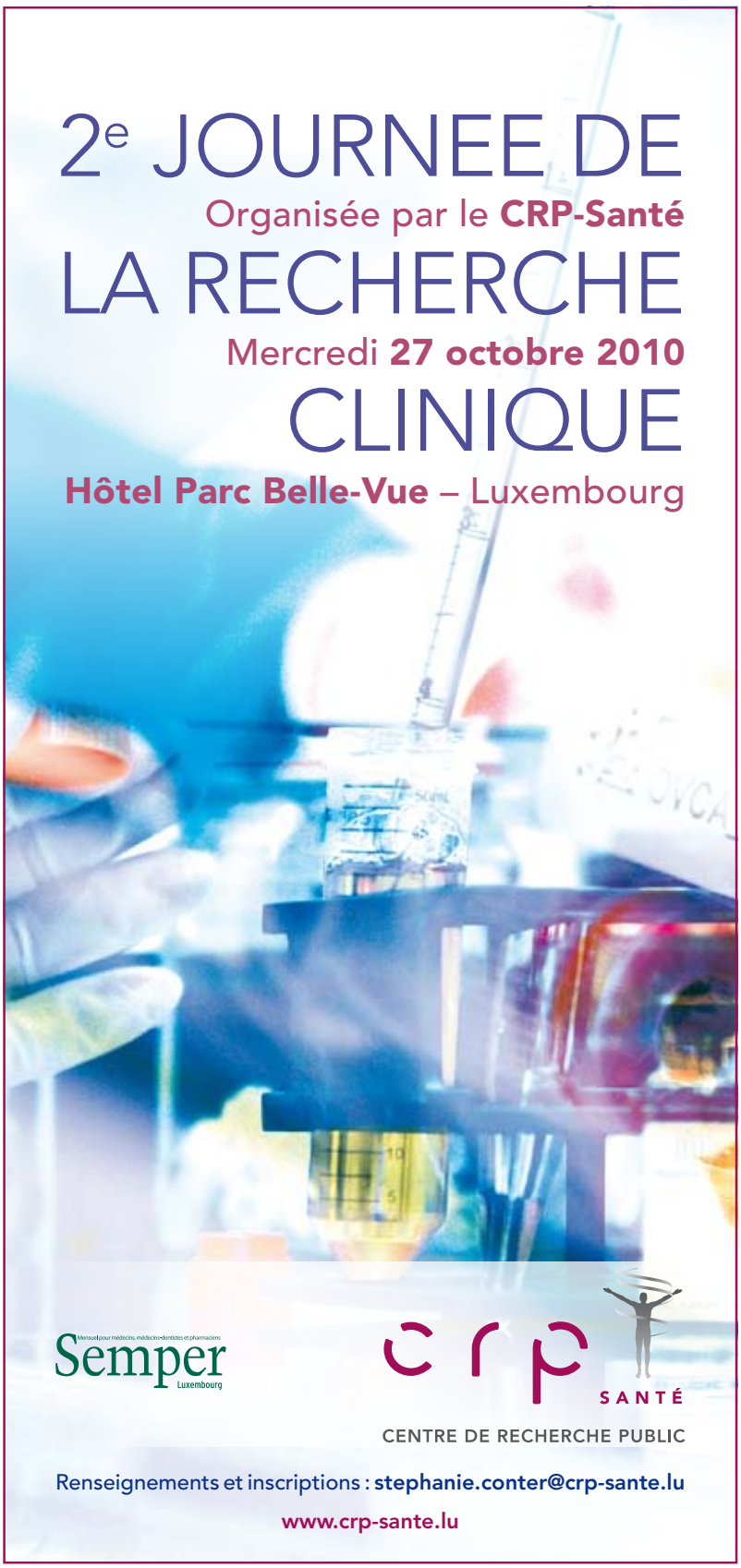
Das «Reasoning and Rehabilitation Programm» (R&R)

Lieu: CHNP – Centre Hospitalier Neuro-Psychiatrique
Programme: Thema gefolgt von einer «Fragen und Antworten»-Runde mit dem Publikum
Orateur(s): *Walter Schmidbauer, Klinik für forensische Psychiatrie Deutschland*

Dernier jeudi du mois

Brasserie médicale Alformec

Tous les derniers jeudis du mois, l'Alformec invite un orateur, pour répondre à toutes vos questions concernant un sujet.
www.alformec.lu



RESPONSABILISATION DES PATIENTS: DÉBAT AU QUÉBEC

Outre-Atlantique comme au Grand-Duché, le débat sur le financement des soins de santé fait grincer des dents. Une des pistes de réduction des coûts - et de responsabilisation du patient - est l'instauration d'un ticket modérateur. But: encourager les patients à utiliser les services à moindre coût. En revanche, note le Dr Godin, président de la Fédération des omnipraticiens du Québec, «si le ticket modérateur amenait une réduction trop importante de la consommation de soins de santé, cette réduction à court terme pourrait, mener à une augmentation des dépenses à long terme si la santé des gens ne s'améliore pas ou se complique». Ce qui démontre le caractère ubiquitaire du dilemme entre vision à court et à long terme.

Actos 15 mg / 28 compr.
Actos 15 mg / 98 compr.
Actos 30 mg / 28 compr.
Actos 30 mg / 98 compr.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: Actos 15 mg, comprimés. Actos 30 mg, comprimés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** 15 mg de pioglitazone sous forme de chlorhydrate. 30 mg de pioglitazone sous forme de chlorhydrate. **FORME PHARMACEUTIQUE:** comprimés. Les comprimés sont blanc à blanc cassé, ronds, convexes et marqués '15' ou '30' sur une face et 'ACTOS' sur l'autre face **INDICATIONS THERAPEUTIQUES:** traitement du patient diabétique de type 2: - En monothérapie chez le patient en particulier en surpoids, insuffisamment contrôlé par le régime ou l'exercice physique et chez qui la metformine est contre-indiquée ou non tolérée. - En bithérapie orale en association avec la metformine, chez les patients en particulier en surpoids, lorsqu'une dose maximale tolérée d'une monothérapie orale par metformine ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique suffisant un sulfamide hypoglycémiant, uniquement chez les patients intolérants à la metformine ou pour lesquels la metformine est contre-indiquée, lorsqu'une dose maximale tolérée d'une monothérapie orale par sulfamide hypoglycémiant ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique suffisant. - En triple association orale avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant chez les patients, en particulier en surpoids, chez lesquels les associations en bithérapie ci-dessus ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique suffisant. La pioglitazone est également indiquée en association avec l'insuline chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par l'insuline et chez qui la metformine est contre-indiquée ou mal. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** la pioglitazone est administrée par voie orale en une seule prise par jour pendant ou en dehors des repas. Le traitement par la pioglitazone peut être initié à la dose de 15 mg ou 30mg en une seule prise quotidienne. La dose pourra être augmentée progressivement jusqu'à la dose de 45mg en une seule prise quotidienne. En association à l'insuline, la dose d'insuline peut être maintenue lors de l'initiation du traitement par pioglitazone. En cas d'hypoglycémie, la dose d'insuline devra être diminuée. *Sujet âgé:* aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet. *Insuffisant rénal:* aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale (clearance de la créatinine > 4 ml/ min). La pioglitazone ne doit pas être administrée chez les patients dialysés, aucune information n'étant disponible dans cette population. *Insuffisant hépatique:* la pioglitazone ne doit pas être utilisée chez les patients atteints d'insuffisance. *Enfant et adolescent:* en l'absence de données disponibles, l'utilisation de la pioglitazone n'est pas recommandée chez les sujets de moins de 18 ans. **CONTRE-INDICATIONS:** chez les patients ayant: - une hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients; - une insuffisance cardiaque ou des antécédents d'insuffisance cardiaque (NYHA stades I à IV); - une insuffisance hépatique; - une acidocétose diabétique. **EFFETS INDESIRABLES:** les effets indésirables rapportés à une fréquence supérieure à 0,5 % par rapport au placebo et supérieure à un cas isolé chez les patients recevant de la pioglitazone dans le cadre d' études en double aveugle sont listés ci-dessous selon la classification MedDRA (par classe d'organe et de fréquence absolue). Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent > 1/10, fréquent > 1/100 et < 1/10 ; peu fréquent > 1/1000 et < 1/100 ; rare > 1/10000 et < 1/1000 ; très rare < 1/10000 ; non connus (ne pouvant être estimé à partir des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. EN MONOTHERAPIE: *Troubles oculaires:* Fréquent: troubles visuels. *Troubles infectieux:* Fréquent: infection respiratoire haute; Peu fréquent: sinusites. *Examens cliniques et para cliniques:* Fréquent: prise de poids. *Troubles du système nerveux:* Fréquent: hypo-esthésie; Peu fréquent: insomnie. EN ASSOCIATION AVEC LA METFORMINE:*Troubles du système sanguin et lymphatique:* Fréquent: anémie. *Troubles oculaires:* Fréquent: troubles visuels. *Troubles gastro-intestinaux:* Peu fréquent: flatulence. *Examens cliniques et para cliniques:* Fréquent: prise de poids. *Troubles du système musculo-squelettique et des tissus conjonctifs:* Fréquent: arthralgie. *Troubles du système nerveux:* Fréquent: céphalées. *Troubles rénaux et urinaires:* Fréquent: hématurie. *Troubles du système reproducteur et des seins:* Fréquent: dysfonction érectile. EN ASSOCIATION AVEC UN SULFAMIDE HYPOGLYCEMIANT: *Troubles auriculaires et de l'oreille interne:* Peu fréquent: vertiges. *Troubles oculaire :* Peu fréquent: troubles visuels. *Troubles gastro-intestinaux:* Fréquent: flatulence. *Troubles généraux et localisés au site d'administration:* Peu fréquent: fatigue. *Examens cliniques et para cliniques:* Fréquent: prise de poids ; Peu fréquent: augmentation de la lactate déshydrogénase. *Troubles du métabolisme et de la nutrition:* Peu fréquent: augmentation de l'appétit, hypoglycémie. *Troubles du système nerveux:* Fréquent: étourdissement; Peu fréquent: céphalée. *Troubles rénaux et urinaires:* Peu fréquent: glycosurie, protéinurie. *Troubles cutanés et sous-cutanés:* Peu fréquent: sudation. EN ASSOCIATION TRIPLE AVEC LA METFORMINE ET UN SULFAMIDE HYPOGLYCEMIANT: *Examens cliniques et para cliniques:* Fréquent: prise de poids, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine. *Troubles du métabolisme et de la nutrition:* Très fréquent: hypoglycémie. *Troubles du système musculo-squelettique et des tissus conjonctifs:* Fréquent: arthralgie. EN ASSOCIATION AVEC INSULINE: *Troubles du métabolisme et de la nutrition:* Fréquent: hypoglycémie. *Troubles généraux et localisés au site d'administration:* Très fréquent: oedèmes. *Troubles infectieux:* Fréquent: bronchites. *Examens cliniques et para cliniques:* Fréquent: prise de poids. *Troubles du système musculo-squelettique et des tissus conjonctifs:* Fréquent: mal de dos, arthralgie. *Troubles respiratoires, thoraciques, et médiastinaux:* Fréquent: dyspnée. *Troubles cardiaques:* Fréquent: insuffisance cardiaque. DONNEES APRES COMMERCIALISATION: *Troubles oculaires:* Non connus: oedème maculaire. Des oedèmes ont été reportés chez 6 à 9% des patients ayant reçu la pioglitazone pendant plus d'un an au cours d'essais cliniques contrôlés. Le taux d'oedèmes dans les groupes comparateurs (sulfamides hypoglycémiants, metformine) était de 2 à 5%. Les oedèmes étaient en général légers à modérés, ne nécessitant pas l'arrêt du traitement. Lors d'essais cliniques contrôlés et comparatifs avec la pioglitazone administrée en monothérapie, la prise de poids moyenne était de 2 à 3 kg après un an. Ceci est identique à ce qui a été observé avec le groupe comparateur sulfamide hypoglycémiant. Dans les essais comparatifs où la pioglitazone a été associée à la metformine, la prise de poids moyenne après un an était de 1,5 kg et, dans le cas de l'association avec les sulfamides hypoglycémiants, de 2,8 kg. Dans les groupes comparateurs, l'addition de sulfamide hypoglycémiant à la metformine aboutissait à une prise de poids moyenne de 1,3 kg et l'addition de metformine à un sulfamide hypoglycémiant à une perte de poids moyenne de 1,0 kg. Des troubles visuels ont été reportés particulièrement en début de traitement. Ils sont liés au changement de la glycémie qui est responsable d'une altération temporaire de la turgescence et de l'indice de réfraction du cristallin comme cela a été observé avec d'autres hypoglycémiants. Dans les études cliniques avec la pioglitazone, l'incidence d'une augmentation des ALAT supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale était équivalente à celle du placebo mais inférieure à celle observée dans les groupes comparateurs metformine ou sulfamides hypoglycémiants. Le niveau moyen des enzymes hépatiques a été réduit lors du traitement par la pioglitazone. De rares cas d'élévation des enzymes hépatiques et de dysfonctionnement hépatocellulaire ont été rapportés après commercialisation. Bien que dans de très rares cas une évolution fatale ait été rapportée aucune relation de causalité n'a été établie. Dans les essais cliniques contrôlés, l'incidence des insuffisances cardiaques rapportées avec la pioglitazone était similaire à celle des groupes placebo, metformine et sulfamides hypoglycémiants, mais elle était augmentée quand la pioglitazone était utilisée en association avec l'insuline. Dans une étude de morbi-mortalité cardiovasculaire réalisée chez des patients ayant une pathologie macro vasculaire majeure préexistante, l'incidence de l'insuffisance cardiaque sévère, quand la pioglitazone a été ajoutée à un traitement comprenant de l'insuline, était de 1,6% supérieure à celle du groupe placebo. Cependant ceci n'a pas conduit à une augmentation de la mortalité dans l'étude. De rares cas d'insuffisance cardiaque ont été rapportés depuis la commercialisation de la pioglitazone, mais plus fréquemment quand la pioglitazone était utilisée en association avec l'insuline ou chez des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque. Des données issues des essais cliniques randomisés en double aveugle et contrôlés versus comparateurs (placebo ou comparateur actif), et portant sur plus de 8100 patients traités par la pioglitazone et plus de 7400 patients traités par des comparateurs suivis jusqu'à 3,5 ans ont été analysées. Un taux plus élevé de fractures a été observé chez les femmes traitées par la pioglitazone (2,6 %) par rapport à celles traitées par un comparateur (1,7 %). Aucune augmentation du taux de fractures n'a été observée chez les hommes traités par la pioglitazone (1,3 %) versus un comparateur (1,5 %). Dans l'étude PROactive, étude de morbi-mortalité cardiovasculaire menée sur 3,5 ans, 44/870 (5,1 %) des patientes traitées par la pioglitazone ont présenté des fractures contre 23/905 (2,5 %) des patientes traitées par un comparateur. Aucune augmentation des taux de fractures n'a été observée chez les hommes traités par la pioglitazone (1,7 %) versus comparateur (2,1 %). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd, 61 Aldwych, London WC2B 4AE, Royaume-Uni. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** EU/1/00/150/001, EU/1/00/150/003, EU/1/00/150/004, EU/1/00/150/006 **MODE DE DELIVRANCE:** sur prescription médicale. **DATE DE REVISION DU TEXTE:** Décembre 2009.

* Scheen AJ, Tan MH, Betteridge DJ, Birkeland K, Schmitz O, Charbonnel B ; PROactive investigators. Long-term glycæmic effects of pioglitazone compared with placebo as add-on treatment to metformin or sulphonylurea monotherapy in PROactive (PROactive 18). Diabet. Med. 2009 Dec ; 26 (12) : 1242-9.

actos®
pioglitazone HCl

TPB - ANN - 03 - 10 - FR

Takeda
découvreur des glitazones

COVERSYL®

5mg & 10mg

Plus 2,5mg & Plus 5mg

Pour une protection cardiovasculaire au-delà du contrôle tensionnel

NOUVEAU

Remboursés à 100%

DENOMINATION DU MEDICAMENT - **COVERSYL 5 mg**, comprimé pelliculé COVERSYL 10 mg, comprimé pelliculé - **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE - COVERSYL 5 mg** : Perindopril arginine. Chaque comprimé pelliculé contient 3,395 mg de perindopril soit 5 mg de perindopril arginine. Excipients : lactose monohydraté 72,58 mg. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. Liste des excipients. **COVERSYL 10 mg** : Perindopril arginine. Chaque comprimé pelliculé contient 6,790 mg de perindopril soit 10 mg de perindopril arginine. Excipients : lactose monohydraté 145,16 mg. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. Liste des excipients. **FORME PHARMACEUTIQUE - COVERSYL 5 mg** : Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé vert clair en forme de bâtonnet, gravé avec ⌲ sur une face et sécable sur les 2 tranches. **COVERSYL 10 mg** : Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé vert, rond, biconvexe, gravé avec ◯ sur une face et avec ⌲ sur l'autre face. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES - COVERSYL 5 mg** : Hypertension artérielle : Traitement de l'hypertension artérielle - Insuffisance cardiaque : Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique - Maladie coronaire stable : Réduction du risque d'évènements cardiaques chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation. **COVERSYL 10 mg** : Hypertension : Traitement de l'hypertension artérielle. - Maladie coronaire stable : Réduction du risque d'évènements cardiaques chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** - Il est recommandé de prendre COVERSYL 5 mg et Coversyl 10mg, comprimé pelliculé en une prise quotidienne le matin avant le repas. La posologie doit être adaptée au profil du patient (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi) et à sa réponse tensionnelle. Hypertension artérielle : COVERSYL 5 mg et Coversyl 10 mg peuvent être utilisés en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments antihypertenseurs. La dose initiale recommandée est de 5 mg par jour en une prise matinale. Les patients dont le système rénine-angiotensine-aldostérone est très stimulé (en particulier, une hypertension rénovasculaire, une déplétion hydrosodée, une décompensation cardiaque ou une hypertension sévère) peuvent faire l'objet d'une brusque chute tensionnelle après la première prise. Une posologie initiale de 2,5 mg est recommandée chez ces patients et l'instauration du traitement se fera sous surveillance médicale. La posologie peut être augmentée à 10 mg une fois par jour après un mois de traitement. Une hypotension symptomatique peut apparaître après le début du traitement avec COVERSYL 5 mg ou Coversyl 10mg, en particulier chez des patients traités par diurétiques. Une attention particulière est recommandée chez ces patients pouvant faire l'objet d'une déplétion hydrosodée. Si possible, le traitement par diurétique devra être interrompu 2 à 3 jours avant l'instauration du traitement par COVERSYL 5 mg ou Coversyl 10 mg (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Chez les patients hypertendus pour lesquels le diurétique ne peut être arrêté, le traitement par COVERSYL devra être initié à la dose de 2,5 mg. La fonction rénale et la kaliémie devront être surveillées. La posologie de COVERSYL sera ensuite ajustée en fonction de la réponse tensionnelle. Si besoin, le traitement par diurétiques sera réintroduit. Chez les sujets âgés, le traitement sera instauré à une posologie de 2,5 mg puis il pourra être augmenté progressivement à 5 mg après un mois de traitement puis à 10 mg si nécessaire, suivant l'état de la fonction rénale (cf. le tableau ci-dessous). Insuffisance cardiaque symptomatique : Il est recommandé d'initier le traitement par COVERSYL 5 mg, généralement utilisé en association avec un diurétique non-épargneur de potassium et/ou de la digoxine et/ou un bêta-bloquant, sous stricte surveillance médicale, à la posologie initiale de 2,5 mg en une prise matinale. En fonction de la tolérance, cette posologie peut être augmentée en respectant un intervalle de 2 semaines minimum, de 2,5 mg à 5 mg par jour. La posologie sera adaptée en fonction de la réponse du patient au traitement. Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque sévère, et chez ceux considérés à haut risque (patients avec une insuffisance rénale et une tendance à avoir des troubles électrolytiques, patients recevant un traitement concomitant par des diurétiques et/ou des vasodilatateurs), le traitement devra être instauré sous stricte surveillance médicale (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Les patients à haut risque d'hypotension symptomatique tels que les patients ayant une déplétion hydrosodée avec ou sans hyponatrémie, les patients ayant une hypovolémie ou les patients traités par de fortes doses de diurétiques doivent être équilibrés, si possible avant l'instauration du traitement par COVERSYL 5 mg. La pression artérielle, la fonction rénale et la kaliémie doivent être étroitement contrôlées, à la fois avant et pendant le traitement par COVERSYL 5 mg (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Maladie coronaire stable : Le traitement par COVERSYL devra être initié à la dose de 5 mg une fois par jour pendant deux semaines, puis augmenté à 10 mg une fois par jour, selon la fonction rénale et si la dose de 5 mg est bien tolérée. Les patients âgés recevront 2,5 mg une fois par jour pendant une semaine, puis 5 mg par jour la semaine suivante, puis la dose sera augmentée à 10 mg une fois par jour selon la fonction rénale (voir Tableau 1 « adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale »). La posologie ne sera augmentée que si la dose précédente est bien tolérée. Adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale : La posologie chez les insuffisants rénaux doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine comme souligné ci-dessous. Tableau 1: adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale. *la clairance de dialyse du perindoprilate est de 70 ml/min. Pour les patients hémodialysés, le médicament doit être pris après la dialyse. Adaptation posologique en cas d'insuffisance hépatique : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et 5.2 Propriétés pharmacocinétiques). Utilisation pédiatrique : L'efficacité et la sécurité d'emploi n'ont pas été établies chez l'enfant et chez l'adolescent. De ce fait, l'utilisation chez l'enfant et chez l'adolescent n'est pas recommandée. **CONTRE-INDICATIONS** - Hypersensibilité au perindopril, à l'un des excipients ou à un autre inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ; Antécédent d'angio-œdème lié à la prise d'un IECA ; Angio-œdème héréditaire ou idiopathique ; Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubrique 4.6 Grossesse et allaitement). **EFFETS INDESIRABLES** - Les effets indésirables suivants ont été observés pendant le traitement par perindopril et sont classés en fonction de leur fréquence. Très fréquent (>1/10); fréquent (>1/100, <1/10); peu fréquent (>1/1000, <1/100); rare (>1/10000, <1/1000); très rare (<1/10000), incluant les cas isolés. Affections hématologiques et du système lymphatique : Une diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite, une thrombocytopénie, leucopénie/neutropénie, et des cas d'agranulocytose ou de pancytopénie, ont très rarement été rapportées. Chez les patients ayant un déficit congénital en G6P-DH, de très rares cas d'anémie hémolytique ont été rapportés (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Troubles du métabolisme et de la nutrition : Fréquence indéterminée : hypoglycémie (voir rubriques 4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Affections psychiatriques : Peu fréquents: troubles de l'humeur ou du sommeil. Affections du système nerveux : Fréquents: céphalée, étourdissement, vertige, paresthésie. Très rarement : confusion. Affections oculaires : Fréquents : troubles visuels. Affections de l'oreille et du labyrinthe : Fréquents: acouphène. Affections cardiaques : Très rares : arythmie, angine de poitrine, infarctus du myocarde, éventuellement consécutifs à une forte hypotension chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Affections vasculaires : Fréquents : hypotension et effets liés à l'hypotension. Très rares : accident vasculaire cérébral éventuellement consécutif à une forte hypotension chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Fréquence indéterminée : vascularite. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Fréquents : toux, dyspnée. Peu fréquents : bronchospasme. Très rares : pneumonie éosinophile, rhinite. Affections gastro-intestinales : Fréquents: nausées, vomissements, douleurs abdominales, dysgueusie, dyspepsie, diarrhée, constipation. Peu fréquents : sécheresse buccale. Très rares : pancréatite. Affections hépato-biliaires : Très rares: hépatite cytolytique ou cholestatique (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Fréquents : rash, prurit. Peu fréquents : angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx, urticaire (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Très rare : érythème multiforme. Affections musculo-squelettiques et systémiques : Fréquents : crampes musculaires. Affections du rein et des voies urinaires : Peu fréquent : insuffisance rénale. Très rare : insuffisance rénale aiguë. Affections des organes de reproduction du sein : Peu fréquent : impuissance. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fréquent : asthénie. Peu fréquent : transpiration. Investigations : Des augmentations d'urémie et de créatininémie plasmatique, une hyperkaliémie réversible à l'arrêt du traitement peuvent se produire, en particulier en présence d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque sévère et d'hypertension rénovasculaire. Une élévation des enzymes hépatiques et de la bilirubinémie a rarement été rapportée. Essais cliniques : Pendant la période de randomisation de l'étude EUROPA, seuls les effets indésirables graves ont été collectés. Peu de patients ont présenté des effets indésirables graves : 16 (0,3 %) des 6 122 patients sous perindopril et 12 (0,2 %) des 6 107 patients sous placebo. Chez les patients traités par le perindopril, une hypotension a été observée chez 6 patients, un angio-oedème chez 3 patients et un arrêt cardiaque chez 1 patient. L'arrêt du traitement en raison d'une toux, d'une hypotension ou d'une autre intolérance a été observé chez plus de patients sous perindopril que sous placebo, respectivement 6 % (n= 366) versus 2,1 %, (n=129). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** SERVIER BENELUX SA - Bd International 57 - B – 1070 BRUXELLES - **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : **COVERSYL 5 mg:** BE286124 - COVERSYL 10 mg : BE286133 - STATUT LEGAL DE DELIVRANCE : Sur prescription médicale - **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION : COVERSYL 5 mg** : 21.08.2006 – **COVERSYL 10 mg** : 21.08.2006 - **DATE DE L'APPROBATION DU RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT : COVERSYL 5 mg** : Date de dernière mise à jour du résumé des caractéristiques du produit : 06/2009 - Date de l'approbation du résumé des caractéristiques du produit : 08/2009 – **COVERSYL 10 mg** : Date de dernière mise à jour du résumé des caractéristiques du produit : 06/2009 - Date de l'approbation du résumé des caractéristiques du produit : 08/2009.

Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie recommandée
$Cl_{CR} \geq 60$	5 mg par jour
$30 < Cl_{CR} < 60$	2,5 mg par jour
$15 < Cl_{CR} < 30$	2,5 mg un jour sur deux
Patients hémodialysés*	
$Cl_{CR} < 15$	2,5 mg les jours de dialyse

DENOMINATION DU MEDICAMENT - COVERSYL PLUS 2,5mg/0,625mg comprimés pelliculés. COVERSYL PLUS 5mg/1,25mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** - COVERSYL PLUS 2,5mg/0,625mg : Chaque comprimé pelliculé contient 1,6975 mg de perindopril soit 2,5 mg de perindopril arginine et 0,625 mg d'indapamide. Excipient : lactose monohydraté 74,455 mg. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. Liste des excipients. COVERSYL PLUS 5mg/1,25mg : Chaque comprimé pelliculé contient 3,395 mg de perindopril soit 5 mg de perindopril arginine et 1,25 mg d'indapamide. Excipient : lactose monohydraté 71,33 mg. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. Liste des excipients. **FORME PHARMACEUTIQUE** - COVERSYL PLUS 2,5mg/0,625mg : Comprimé pelliculé blanc en forme de bâtonnet, avec une barre centrale sur chaque face. COVERSYL PLUS 5mg/1,25mg : Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé blanc en forme de bâtonnet. **INDICATION THERAPEUTIQUE** - COVERSYL PLUS 2,5mg/0,625mg : Hypertension artérielle essentielle. COVERSYL PLUS 5mg/1,25mg : Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. COVERSYL PLUS 5mg/1,25mg est indiqué chez les patients pour lesquels la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par perindopril seul. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** - Voie orale. Un comprimé pelliculé de COVERSYL PLUS 2,5mg/0,625mg ou 5mg/1,25mg par jour en une prise quotidienne de préférence le matin et avant le repas. Quand cela est possible, il est recommandé d'administrer les constituants de l'association à des posologies adaptées individuellement. COVERSYL PLUS 5mg/1,25mg, comprimé pelliculé doit être utilisé lorsque la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée avec COVERSYL PLUS 2,5mg/0,625mg, comprimé pelliculé à la condition que ce dosage soit disponible sur le marché. Dans les cas cliniquement appropriés, le passage direct de la monothérapie à COVERSYL PLUS 5mg/1,25mg peut être envisagé. *Sujet âgé* (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Le traitement doit être initié en fonction de la réponse tensionnelle et de l'état de la fonction rénale. *Insuffisant rénal* (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), le traitement est contre-indiqué. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30-60 ml/min), il est recommandé d'initier le traitement à la posologie appropriée de l'association libre. Chez les patients ayant une clairance de la créatinine supérieure ou égale à 60 ml/min, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. La pratique médicale courante comprend un contrôle périodique de la créatinine et du potassium. *Insuffisant hépatique* (voir rubriques 4.3 Contre-indications, 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et 5.2 Propriétés pharmacocinétiques). En cas d'insuffisance hépatique sévère, le traitement est contre-indiqué. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. *Enfant et adolescent* : COVERSYL PLUS 2,5mg/0,625mg ou 5mg/1,25mg ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent car l'efficacité et la tolérance de perindopril chez l'enfant et l'adolescent, seul ou en association, n'ont pas été établies. **EFFETS INDESIRABLES** - L'administration de perindopril inhibe l'axe rénine-angiotensine-aldostérone et tend à réduire la perte potassique induite par indapamide. Deux pour cent des patients traités par COVERSYL PLUS 2,5mg/0,625mg ont présenté une hypokaliémie (taux de potassium <3,4 mmol/l). Quatre pour cent des patients traités par COVERSYL PLUS 5mg/1,25mg ont présenté une hypokaliémie (taux de potassium <3.4 mmol/l). Les effets indésirables suivants peuvent être observés pendant le traitement par perindopril et sont classés en fonction de leur fréquence. Très fréquent (≥1/10); fréquent (≥1/100, <1/10); peu fréquent (≥1/1000, <1/100); rare (≥1/10000, <1/1000); très rare (<1/10000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Affections hématologiques et du système lymphatique : *Très rare* : - Thrombocytopénie, leucopénie/neutropénie, agranulocytose, aplasie médullaire, anémie hémolytique. - Une anémie (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi) a été rapportée avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, sur des patients particuliers (transplantés rénaux, hémodialysés). Affections psychiatriques : *Peu fréquents* : troubles de l'humeur ou du sommeil. Affections du système nerveux : *Fréquents* : Paresthésie, céphalées, asthénie, sensations de malaises, vertiges. *Très rares* :Confusion. Affections oculaires : *Fréquents* : troubles visuels. Affections de l'oreille et du labyrinthe : *Fréquents*: acouphène. Affections vasculaires : *Fréquents* : Hypotension orthostatique ou non (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Affections cardiaques : *Très rares* : arythmie dont bradycardie, tachycardie ventriculaire, fibrillation auriculaire, angine de poitrine et infarctus du myocarde, éventuellement consécutifs à une forte hypotension chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : *Fréquents* : Une toux sèche a été rapportée avec l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Elle est caractérisée par sa persistance, ainsi que par sa disparition à l'arrêt du traitement. L'étiologie iatrogénique doit être envisagée en présence de ce symptôme. Dyspnée. *Peu fréquents* : bronchospasme. Très rares : pneumonie éosinophile, rhinite. Affections gastro intestinales : *Fréquents* :Constipation, bouche sèche, nausées, douleurs épigastriques, anorexie, vomissements, douleurs abdominales, dysgeusie, dyspepsie, diarrhée. *Très rare* : Pancréatite. Affections hépato-biliaires : *Très rares*: hépatite cytolytique ou cholestatique (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Fréquence indéterminée: En cas d'insuffisance hépatique, la survenue d'une encéphalopathie hépatique est possible (voir rubriques 4.3 Contre-indications et 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Affections de la peau et du tissu sous-cutané : *Fréquents* : rash, prurit, éruptions maculopapulaires. *Peu fréquents* : angio-œdème du visage, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx, urticaire (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Réactions d'hypersensibilité, principalement dermatologiques, chez des sujets à prédisposition allergique et asthmatique. Purpura. Aggravation possible d'un lupus érythémateux disséminé aigu préexistant. *Très rare* : érythème multiforme, nécrose épidermique toxique, syndrome de Steven-Johnson. Des cas de réactions de photosensibilité ont été signalés (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Affections musculo-squelettiques et systémiques : *Fréquents* : crampes. Affections du rein et des voies urinaires : *Peu fréquent* : insuffisance rénale. *Très rare* : insuffisance rénale aiguë. Affections des organes de reproduction et du sein : *Peu fréquent* : impuissance. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : *Fréquent* : asthénie. *Peu fréquent* : transpiration. Investigations : - Déplétion potassique avec baisse importante de la kaliémie dans certaines populations à risque (voir rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). - Hyponatrémie avec hypovolémie à l'origine de déshydratation et d'hypotension orthostatique. - Elévation de l'uricémie et de la glycémie au cours du traitement. - Augmentation modérée de l'urée et de la créatinine plasmatique, réversible à l'arrêt du traitement. Cette augmentation est plus fréquemment rencontrée en cas de sténose des artères rénales, d'hypertension artérielle traitée par diurétiques, d'insuffisance rénale. - Hyperkaliémie, habituellement transitoire. *Rare* : Augmentation de la calcémie. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** COVERSYL PLUS 2,5mg/0,625mg et COVERSYL PLUS 5mg/1,25mg - EUTHERAPIE BENELUX S.A. Bd International 57 B – 1070 BRUXELLES **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** COVERSYL PLUS 2,5mg/0,625mg : BE314167 - COVERSYL PLUS 5mg/1,25mg : BE314176. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** – Date de premièren autorisation : COVERSYL PLUS 2,5mg/0,625mg et COVERSYL PLUS 5mg/1,25mg : 25/02/2008. Date de renouvellement de l'autorisation : 25/11/2009. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : COVERSYL PLUS 2,5mg/0,625mg et COVERSYL PLUS 5mg/1,25mg : 02/2009. Date d'approbation : 11/2009.

Date d'approbation de l'information médicale : 29/12/2009

SERVIER

EUROPA

PROGRESS
PERINDOPRIL PROTECTION AGAINST RECURRENT STROKE STUDY

ADVANCE

HYVET